

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Síntesis de 5-cianopirimidinas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Miguel Ángel Pérez García

DIRECTOR:

José Luis Soto Camara

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5326695551

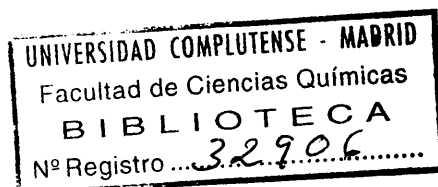
11
547
PER

SINTESIS DE 5-CIANOPYRIMIDINAS

Memoria que para optar al Grado de

Doctor presenta

MIGUEL ANGEL PEREZ GARCIA



Madrid, Junio de 1978

616528773
137390910

AGRADECIMIENTOS.

Deseo expresar mi mas sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. José Luis Soto Cámara, bajo cuya dirección ha sido posible la realización de este trabajo, no solamente por haberme proporcionado la posibilidad de emprenderlo, sinó también por haberme estimulado en la realización del mismo y haber aportado una contribución decisiva con su análisis y discusión de los resultados. Asimismo deseo resaltar su influjo en mi formación científica durante los años de mi licenciatura y doctorado.

Agradezco especialmente a la Dra. M. Carmen - Pardo Gutierrez del Cid sus orientaciones y apoyo.

Agradezco al Prof. Dr. D. Rafael Pérez Alvarez Ossorio su acogida y atención, así como sus enseñanzas en el campo de la Química Orgánica, agradecimiento que hago extensivo al Prof. Dr. D. Luis Castedo y al Prof. Dr. D. Ignacio Ribas Marqués.

Mi gratitud a la Lcda. Herminia Alcalá Navarro, compañera y esposa, cuyo aliento y apoyo incondicionales han dado continuidad a esta labor, así como a los Lcdos. Arán, García Navío y Candela por su colaboración durante la realización de sus trabajos de Licenciatura. Mi reconocimiento a todos los miembros de este Departamento y al profesorado de esta Facultad por sus aportaciones a mi formación humana y científica.

.../..

Agradezco al Prof. Dr. García Martínez el registro de los espectros de masas, a los Dres. Rigue-
ra y Rico la realización de los espectros de RMN de
Carbono-13 y al Dr. Calderón los microanálisis de
combustión.

Mi reconocimiento al Ministerio de Educación y
Ciencia por la concesión de una beca de Formación de
Personal Investigador durante los años 1975, 1976 y
1977.

Madrid, Junio de 1978.

I N D I C E

	Pag.
1.- INTRODUCCION	5
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	10
3.- EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS	30
A. SINTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA	31
A.1 - α -Ciano- β -alcoxiacrilonitrilos	31
A.2 - α -Ciano- β -metoxycinamatos de alquilo ..	36
A.3 - N-cianoimidatos de alquilo	41
B. SINTESIS Y CARACTERIZACION DE AMINOCIANO- PIRIMIDINAS	43
B.1 - Obtención de 2-aminopirimidinas	43
B.2 - Obtención de 6-aminopirimidinas	56
B.3 - Esclarecimiento de la estructura de las aminopirimidinas	60
B.4 - Investigación de los intermedios de reacción	82
B.5 - Regioespecificidad	90
C. SINTESIS DE CIANOHIPOXIPIRIMIDINAS	93
C.1 - Obtención de 5-cianouracilos	93
C.2 - Obtención de 5-ciano-6-hidroxipiri- midinas	101
D. SINTESIS DE s-TRIAZINAS	109
4.- PARTE EXPERIMENTAL	112
4.1 - Preparación de α -ciano- β -metoxycinamo- nitrilos	113

4.2 - Preparación de α -ciano- β -etoxiacriloni- trilos	120
4.3 - Preparación de α -ciano- β -metoxicinama- tos de alquilo	121
4.4 - Preparación de N-cianoimidatos de alquilo	127
4.5 - Preparación de 2-amino-5-cianopirimidinas	129
4.6 - Preparación de 6-amino-5-cianopirimidinas	144
4.7 - Reacción de 2-amino-5-ciano-4-fenil-6- metoxipirimidina con amidinas	148
4.8 - Síntesis confirmatoria de 2-amino-5- ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina	150
4.9 - Preparación de 6-amino-5-ciano-2-cloro- 4-metilpirimidina	153
4.10 Preparación de α -ciano- β -ureidoacrila- tos de metilo	154
4.11 Preparación de 5-cianouracilos	159
4.12 Preparación de 5-ciano-6-hidroxipirimidinas	160
4.13 Ensayos de diazotación de 6-amino- 5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina	165
4.14 Preparación de s-triazinas	166
5.- COLECCION DE ESPECTROS	169
6.- CONCLUSIONES	201
7.- BIBLIOGRAFIA	211

1 . - I N T R O D U C C I O N .

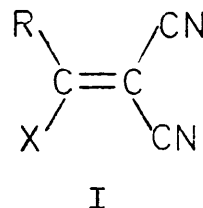
1.- INTRODUCCION.

La reacción de malononitrilo con aldehidos (1) o con arilidénmalononitrilos (2) en medio alcohol/alcóxido conduce a 2-alcoxi-6-amino-3,5-dicianopiridinas 4-sustituidas (II). En algunos casos, el empleo de cianacetatos de alquilo en lugar de malononitrilo permite la obtención de las hidroxipiridinas correspondientes (3).

Con vistas a generalizar esta ciclación de α,ω -dicianocompuestos en medio alcohol/alcóxido a la síntesis de otros sistemas heterocíclicos, se ensayó la reacción de arilidénmalononitrilos con cianamida (4), que podría conducir a una de las dos amino-5-cianopirimidinas posibles o a mezcla de ambas. Sin embargo en esta reacción se aisló la correspondiente piridina II, cuya formación se podría explicar suponiendo que tiene lugar una reversión parcial de la condensación de Knoevenagel, pudiendo condensarse el malononitrilo así formado con el arilidénmalononitrilo que permanezca inalterado. Tampoco ha conducido a 5-cianopirimidinas el tratamiento de tiourea con bencilidénmalononitrilo en medio alcohol/alcóxido, formándose tanto a temperatura ambiente como a 50°C la correspondiente piridina II. Se piensa que la formación de estas piridinas implica posiblemente un paso de eliminación de ion hidruro en la etapa conducente a la aromatización final de las mismas. Esta presunción se apoya en el aislamiento de dihidropiridinas como productos secundarios o principales en reacciones análogas (5). Se consideró que

el proceso de aromatización final podría ser la etapa crítica en la formación de las 5-cianopirimidinas y se creyó conveniente sustituir el H en β de los arilidénmalononitrilos por otro grupo saliente mejor.

Una revisión bibliográfica mostró que están descritos compuestos del tipo I en que X = Cl, CN, OR, entre otros, y se ha ensayado su ciclación a pirimidinas con diversas amidinas y ureas.



Los antecedentes bibliográficos indican que en general los mejores resultados se obtienen con productos de partida I (X = RO), pese a ser el grupo alcoxilo un mal grupo saliente - comparado con los aniones cloruro o cianuro. En la reacción de I (R = C₆H₅, X = CH₃O) con tiourea en medio metanol/metóxido sódico se obtiene la 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-mercaptopirimidina, que no se ha conseguido formar a partir de bencilidénmalononitrilo. Este comportamiento diferencial junto con la consideración de que, utilizando un alcoxilo como grupo saliente, éste sería indistinguible - del alcohol utilizado como disolvente y se evitaría la complicación de precipitación de sales sódicas en el medio de reacción, motivó la elección de los α -ciano- β -alcoxiacrilonitrilos como productos de partida.

Se han sintetizado estos compuestos y se ha ensayado con éxito su ciclación con cianamida en medio alcohol/alcóxido sódico, sintetizando varias series de 5-cianopirimidinas. Dada la posibilidad de formación de dos pirimidinas isómeras en cada reacción, se puso interés en identificar la estructura de los únicos productos aislados

en todos los casos, consiguiendo caracterizarlos inequívocamente como 6-alcoxi-2-amino-5-cianopirimidinas mediante la realización de varios ensayos y estudios, entre ellos la síntesis de una serie de 2-alcoxi-6-amino-5-cianopirimidinas, la comparación por RMN de Carbono-13 de ambas series y una síntesis confirmatoria de la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina.

En los primeros intentos de extender esta reacción a la obtención de cianohidroxipirimidinas partiendo de α -ciano- β -metoxiacrilatos de alquilo sintetizados en este trabajo, al acidular la mezcla de reacción se han aislado unos productos de hidrólisis cuya estructura se ha confirmado por su ciclación a 5-cianouracilos. Ensayos posteriores en condiciones de reacción más enérgicas han permitido obtener con buen rendimiento 2-alcoxi-5-ciano-6-hidroxipirimidinas.

En estas reacciones ha sido posible aislar unas sales sódicas intermedias, a partir de las cuales se forman las amino- e hidroxipirimidinas. La demostración de la estructura asignada a las mismas se ha completado con varias pruebas cruzadas. En una de estas pruebas se ha procedido a la síntesis de varias de las 6-alcoxi-2-amino-5-cianopirimidinas objeto de este trabajo a partir de N-cianoimidatos de alquilo y malononitrilo en las mismas condiciones de reacción.

Se ha generalizado la ciclación de α,ω -dinitrilos en medio alcohol/alcoóxido sódico a la obtención de s-triazinas a partir de N-cianoimidatos de alquilo y cianamida, aunque con rendimientos bajos atribuidos a la co-

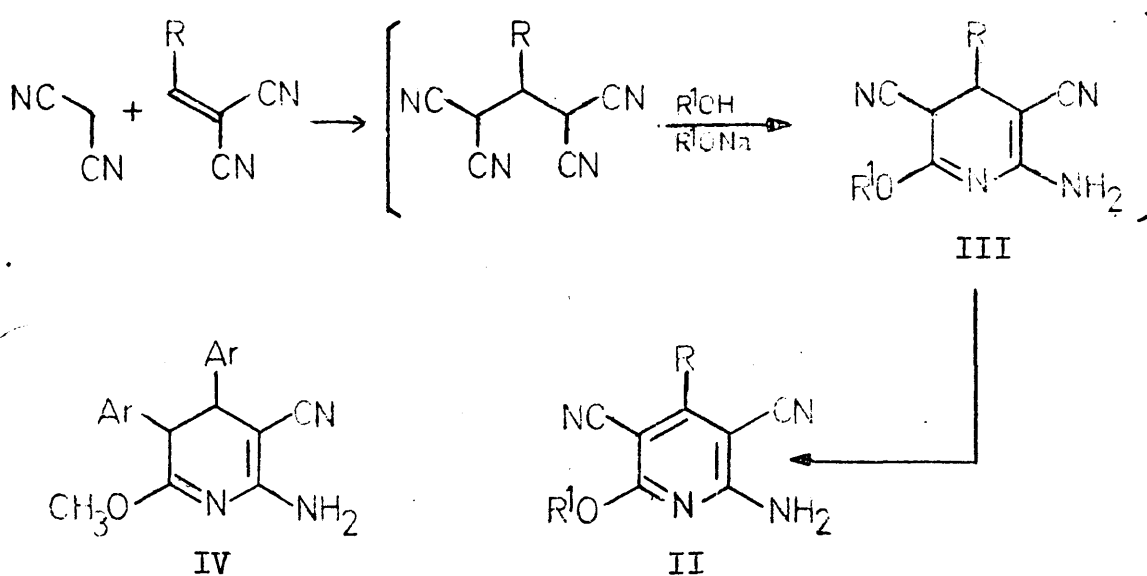
nocida labilidad de las s-triazinas frente a nucleófilos.

Precedidos de un extracto de los antecedentes bibliográficos manejados, se discuten a continuación estos resultados según el orden expositivo recogido en el índice de este trabajo.

2 . - A N T E C E D E N T E S B I B L I O G R A F I C O S

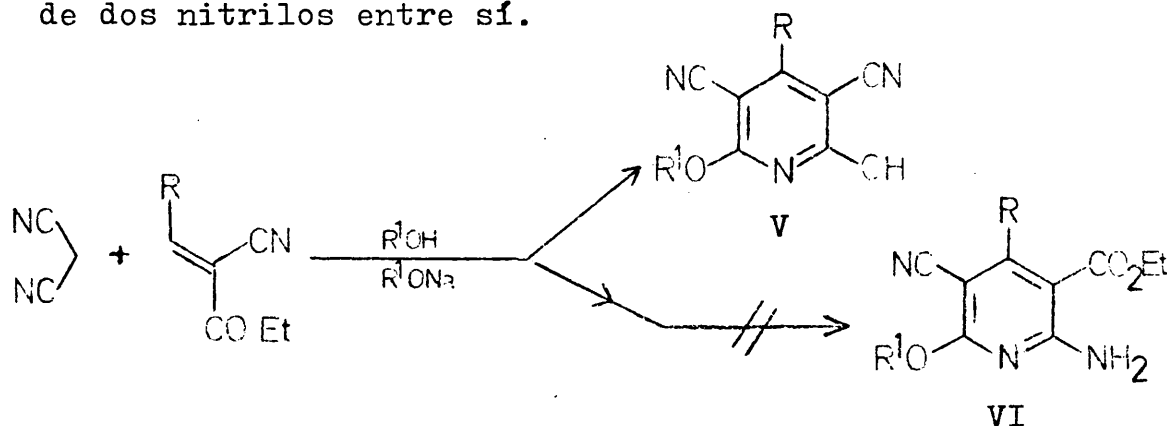
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

El tratamiento del malononitrilo en medio alcohol/alcóxido con aldehidos (1) o con arilidénmalononitri-
los (2) conduce a 2-álcoxi-6-amino-3,5-dicianopiridinas -
4-sustituidas (II). La formación de piridinas se inicia
con una adición de Michael del malononitrilo al arilidén-
malononitrilo (que puede formarse in situ a partir del al-
dehido y malononitrilo), seguida de ciclación con inter-
vención del disolvente y aromatización.



En estas reacciones no se han podido aislar las
dihidropiridinas intermedias III, pero en el tratamiento
análogo del malononitrilo con α -fenilacrilonitrilos β -sus-
tituidos en metanol/metóxido se obtienen dihidropiridinas

del tipo IV o sus productos de aromatización, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en β (5). La reacción análoga del cianacetato de etilo con arilidénmalononitrilos (3) conduce únicamente a las hidroxipiridinas V correspondientes, sin que se haya observado la formación de la otra piridina posible en la reacción, la aminopiridina VI. Esto evidencia que la ciclación de un grupo ciano con un grupo éster tiene preferencia sobre la ciclación de dos nitrilos entre sí.



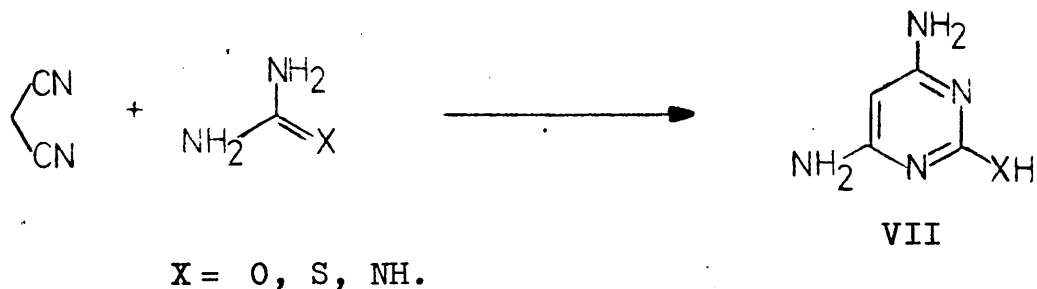
Estas reacciones se han aplicado con éxito a la síntesis de gran variedad de 4-arilpiridinas, siendo menor su utilidad para la obtención de 4-alkilpiridinas a causa de las complicaciones que presenta la condensación aldólica del malononitrilo con aldehidos alifáticos.

Con vistas a generalizar esta ciclación de α,ω -dicianocompuestos en medio alcohol/alcóxido a la síntesis de otros sistemas heterocíclicos, se ensayó la reacción de arilidénmalononitrilos con cianamida en vez de malononitrilo (4). Se esperaba que tuviese lugar la adición nucleófila del anión de la cianamida al doble enlace activado de los arilidénmalononitrilos, seguida de ciclación y aromatización, con lo que se obtendría una de las dos posibles

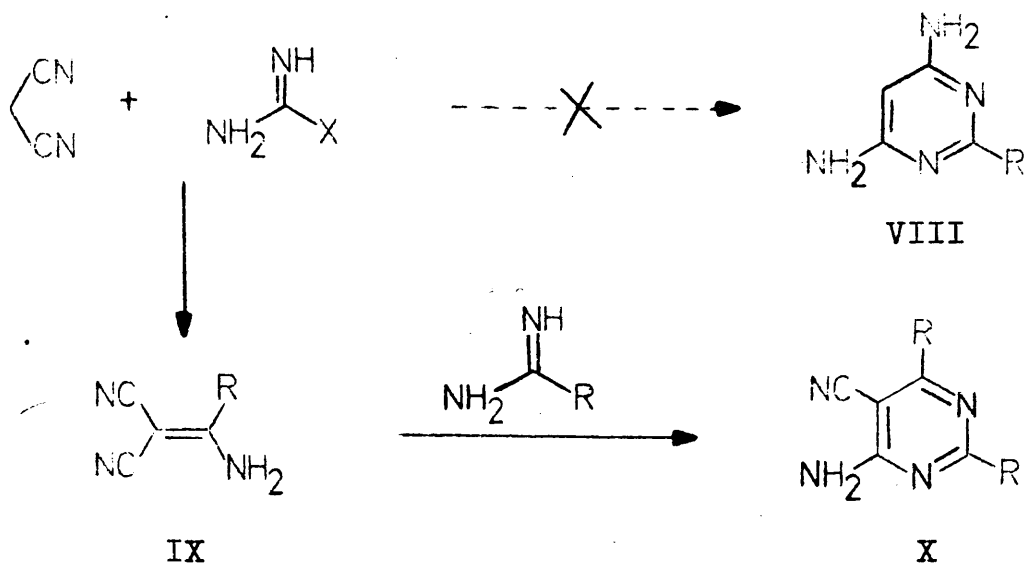
5-cianopirimidinas o mezcla de ambas. Sin embargo en la reacción se aísla la correspondiente piridina II, cuya formación se ha explicado suponiendo que tiene lugar una reversión parcial de la condensación de Knoevenagel, pudiendo condensarse el malononitrilo así formado con el arilidénmalononitrilo que permanezca inalterado. Esta explicación se apoya en la formación observada (6) de una piridina II ($R = C_6H_5$, $R' = C_2H_5$) al tratar el bencilidénmalononitrilo con potasa etanólica a temperatura ambiente.

El método principal y más utilizado para la creación de un anillo de pirimidina continúa siendo la fusión de una unidad de tres átomos de carbono adecuadamente funcionalizada en 1,3 con una unidad de dos átomos de nitrógeno enlazados a un carbono que se designa, con carácter general, como diaminocompuesto. Atendiendo al componente 1,3-difuncionalizado de partida se ha realizado una clasificación de las experiencias descritas en la bibliografía (7). El producto de partida puede ser un compuesto 1,3-dicarbonílico en cualquiera de las combinaciones posibles, pero también puede ser un β -aldehidonitrilo, un β -ésteronitrilo, un β -cetonitrilo o un malononitrilo. Los antecedentes bibliográficos de reacciones con productos de partida clasificables en estos dos últimos grupos reúnen especial interés como precedentes del presente trabajo y se examinan a continuación.

La condensación catalizada por bases del malononitrilo con urea, guanidina y tiourea para dar 4,6-diaminopirimidinas (VII) ha sido muy utilizada (7). Era de esperar que la utilización de amidinas condujese de modo

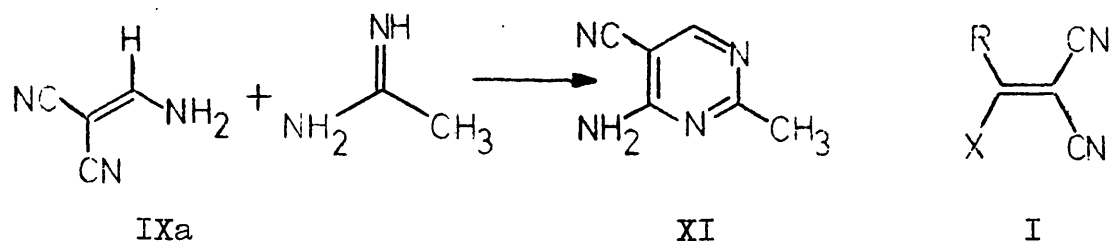


análogo a las correspondientes 4,6-diaminopirimidinas VIII. Pero en la condensación de formamidina con malononitrilo no se forma esta pirimidina VII (R=H) sino la 6-amino-5-cianopirimidina (X, R=H) (8).



De modo similar, la acetamidina y la benzamidina reaccionan con el malononitrilo para dar las 2,4-dimetil- y 2,4-difenil-5-ciano-6-aminopirimidinas (X, R = CH₃, C₆H₅) (9, 10). La formación de 4,6-diaminopirimidinas esperada en estas reacciones es desplazada por una condensación inicial del grupo metileno activo del malononitrilo

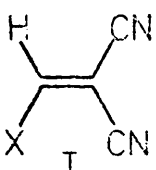
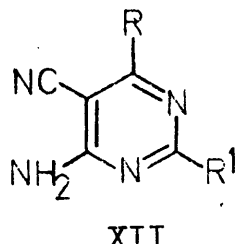
con la amidina para dar un β -amino- α -cianoacrilonitrilo - (IX), que se puede aislar, que seguidamente cicla con una segunda molécula de amidina para formar la pirimidina X - correspondiente. Llevando a cabo la reacción en dos etapas se pueden obtener las 5-cianopirimidinas X con sustituyentes en las posiciones 2 y 4 distintos entre sí. Por ej., la 6-amino-5-ciano-2-metilpirimidina (XI) se puede obtener por condensación de IXa (R=H) con acetamidina - (generada "in situ" con amoníaco y ortoacetato de trietil- lo) (11).



Esta reacción se puede generalizar al empleo - de gran variedad de α -cianoacrilonitrilos I, que por condensación con amidinas, guanidinas, ureas y tioureas pueden conducir a extenso número de 6-amino-5-cianopirimidinas XII. Entre las muchas posibilidades existentes para el α -cianoacrilonitrilo de partida se han encontrado en la bibliografía comunicaciones sobre el empleo de compuestos del tipo I en que X=RO, NH₂, CN, RS, y R=H, alquilo, ari- lo y también RO y RS, por citar los casos más frecuente y profusamente estudiados. Se recogen en forma de tabla al- gunos ejemplos del empleo de esta reacción, seleccionando aquellos casos que por sus mejores rendimientos ofrecen - mayor interés preparativo. Los α -ciano- β -alcoxiacriloni-

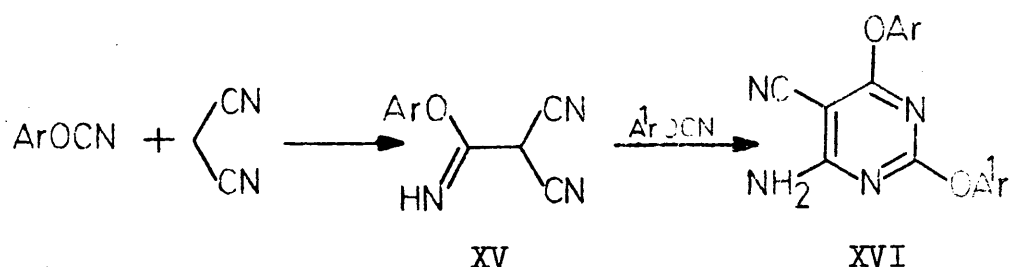
trilos (I, X=RO) resultan ser los más estudiados y los -
que conducen a un promedio de rendimientos más elevado. -
Especialmente el etoximetilénmalononitrilo (I, R=H, X=
EtO) ha sido objeto de un estudio muy completo.

Tabla 1.

 I		Otro componente	 XII	R ¹	Rdto. (%)	Ref.
R	X		R			
H	C ₂ H ₅ O	guanidina	H	NH ₂	54	(11)
"	"	O-metilisourea	H	CH ₃ O	36	(12)
"	"	tiourea	H	SH	40	(13)
"	"				67	(12)
"	"				41	(14)
"	"	NH ₂ C(NH)SCH ₃	H	CH ₃ S	65	(15)
"	"	acetamidina	H	CH ₃	71	(14)
CH ₃	C ₂ H ₅ O	formamidina	CH ₃	H	63	(13)
"	"	acetamidina	CH ₃	CH ₃	58	(16)
"	"				76	(17)
"	"	guanidina	CH ₃	NH ₂	51	(17)
"	"	tiourea, ICH ₃	CH ₃	CH ₃ S	55	(13)
"	"	NH ₂ C(NH)SC ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ S	39	(19)
C ₆ H ₅	CH ₃ O	guanidina	C ₆ H ₅	NH ₂	85	(18)
"	"				85	(17)
"	"	formamidina	C ₆ H ₅	H	51	(17)
"	"	acetamidina	C ₆ H ₅	CH ₃	85	(18)
"	"	benzamidina	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	80	(17)
"	"	NH ₂ C(NH)SC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ S	50	(19)
p-ClC ₆ H ₄	CH ₃ O	guanidina	p-ClC ₆ H ₄	NH ₂	16	(18)

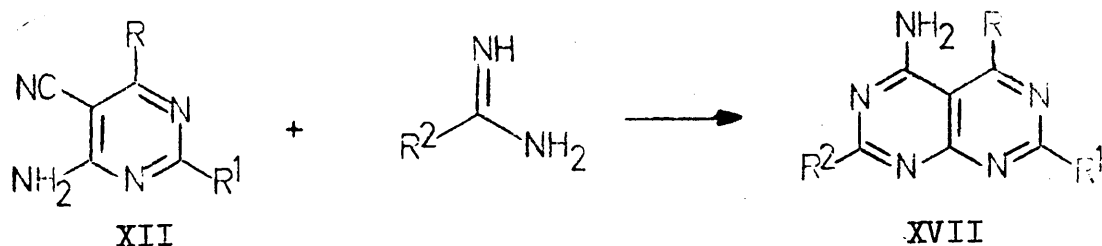
En la reacción de malononitrilo, ortoformiato de etilo y N-alquilureas se forman los correspondientes - compuestos XIII, que se ciclan a XIV al calentarlos o tra- tarlos con un catalizador básico. La preparación de com- puestos XIII a partir de N-arilureas requiere la utiliza- ción de un exceso de anhídrido acético como agente conden- sante, y la calefacción de la mezcla de reacción suminis- tra directamente 3-aril-5-cianocitosinas (XIV). Los ren- dimientos alcanzados en la preparación de unas veinte 5- cianocitosinas están comprendidos entre 30 y 95%. Por un procedimiento análogo estos autores han obtenido poste- riormente (25) 5-ciano-2-tiocitosinas 3-sustituidas par- tiendo de tioureas N-sustituidas, con rendimientos buenos. La 5-cianocitosina no sustituida (XIV, R=H) ha sido obte- nida también a través de un intermedio de tipo XIII no sus- tituido (26) y asimismo, como cabía esperar, a través de compuestos de fórmula general I y urea (12, 27).

Una reacción interesante, que permite sinteti- zar 6-amino-2,4-diariloxi-5-cianopirimidinas (XVI) (28), consiste en el tratamiento del malononitrilo con un mol - de un cianato de arilo para formar XV, que tratado con un



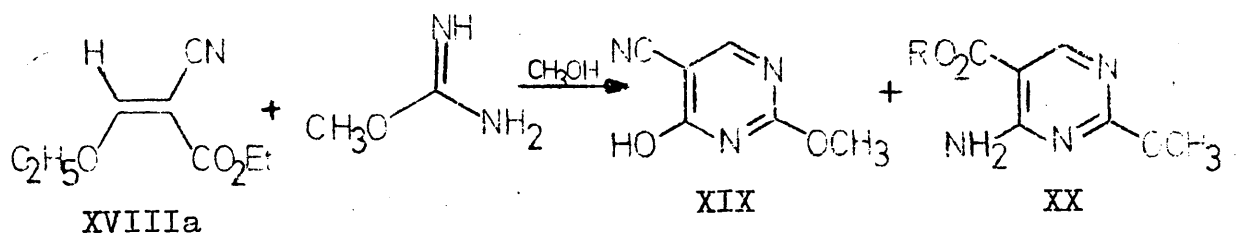
segundo mol de cianato de arilo en presencia de trietila-
mina conduce a la 5-cianopirimidina XVI. Con dos cianatos
de arilo diferentes se pueden obtener dos aminocianopiri-
midinas dependiendo del orden de empleo de estos dos cia-
natos en la secuencia de reacciones de condensación.

Todas las pirimidinas consideradas hasta ahora
presentan un grupo amino en posición orto en el anillo -
respecto a un nitrilo. Este agrupamiento ortoaminonitri-
lo es semejante a los compuestos de tipo I y podría reac-
cionar con otro aminocomponente dando lugar a un nuevo ci-
clo de pirimidina condensado con el anterior. En efecto,
existe abundante bibliografía (29) sobre la creación de -
un anillo de pirimidina condensado a uno preexistente por
tador del agrupamiento ortoaminonitrilo, habiéndose reali-
zado esta ciclación utilizando diferentes reactivos y gran
variedad de sistemas homo- y heteroaromáticos.



La formación de pirimido[4,5-d]pirimidinas XVII
a partir de las 6-amino-5-cianopirimidinas XIII ha sido -
investigada (30, 17) utilizando diversas amidinas y guani-
dina, encontrando que esta última proporciona mejores ren-
dimientos.

Se ha expuesto ya la obtención de 6-amino-5-
 cianopirimidinas utilizando α -cianacrilonitrilos sustitui-
 dos (I). La síntesis de 5-ciano-6-hidroxipirimidinas se
 ha realizado mediante una modificación de este método ge-
 neral, partiendo en este caso de β -alcoxi- α -cianacrilatos
 de alquilo (XVIII). Tanto el grupo ciano como el alcoxi-
 carbonilo pueden en principio verse implicados en la reac-
 ción, pudiendo formarse dos pirimidinas distintas. Se
 han encontrado precedentes del empleo de etoximetilén-
 cianacetato de etilo (XVIIIa) como compuesto de partida. En su
 ciclación con sulfato de O-metilisourea (31) llevada a ca-
 bo en metanol absoluto se observó un ataque preferente al
 grupo etoxycarbonilo que condujo a la cianohidroxipirimi-
 dina XIX como producto mayoritario, junto con las aminopi-
 rimidinas XXa y XXb, procedente esta última de una trans-
 esterificación con el disolvente.



XIX	50 %	XXa R = C ₂ H ₅	14 %
		XXb R = CH ₃	17 %

La información disponible sobre la reactividad
 del etoximetilén-
 cianacetato de etilo ha sido ampliada en
 1970 con la publicación de un estudio de sus ciclaciones
 con varias amidinas (32), ensayando distintas proporciones

relativas de ambos componentes, encontrando que la variación de la proporción molar ejerce una influencia notable sobre los rendimientos y la naturaleza de los productos. Al variar la estequiometría se encuentran condiciones en que se forma casi exclusivamente una de las dos pirimidinas posibles. Las reacciones se han llevado a cabo en etanol a temperatura ambiente o en nevera. En la tabla 2 se resumen algunas de estas experiencias.

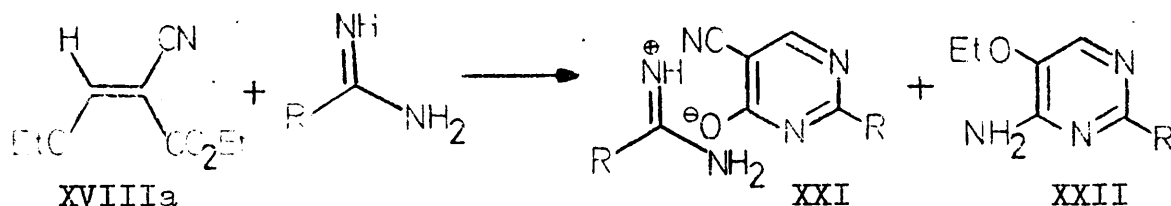


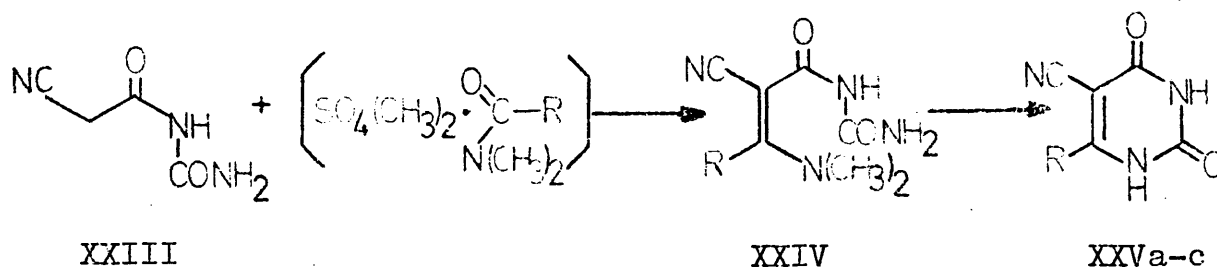
Tabla 2.

R	Proporción amidina:XVIIIa	Rendimiento %	
		XXI	XXII
NH ₂	1 : 1	5,8	37,5
	2 : 1	trazas	70,0
	4 : 1	trazas	95,0
CH ₃	1 : 1	20,3	trazas
	3 : 1	85,5	8,3
C ₆ H ₅	1 : 1	5,7	-
	2 : 1	-	41,8
C ₂ H ₅ S	1 : 1	13,1	trazas
	4 : 1	56,1	trazas

En las condiciones de estas experiencias se han aislado las hidroxipirimidinas en forma de sus correspondientes sales de amidinio (XXI), de las que se ha libe

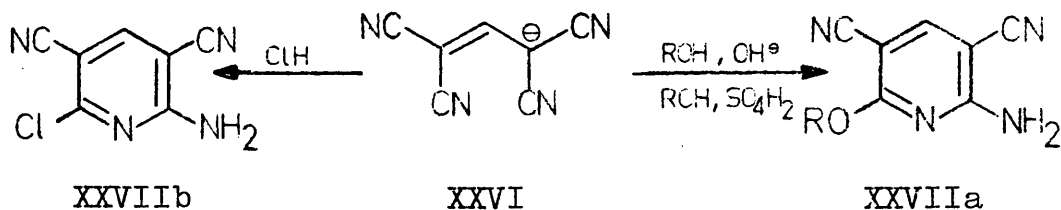
rado por tratamiento con ácido acético. Es interesante - resaltar que mientras la acetamidina y la S-etilisotiourea se ciclan con el grupo etoxicarbonilo preferentemente, la benzamidina y la guanidina lo hacen con el nitrilo. La guanidina se cicla también con el nitrilo cuando se trata con el β -dimetilaminó- α -cianacrilato de etilo (33) conduciendo a la misma pirimidina XXII ($R = NH_2$), obtenida también a partir de otras pirimidinas (34) por sustitución nucleófila.

Meindl y Ackermann (35) han presentado en 1972 una interesante síntesis de 5-cianouracilos que transcurre a través de un intermedio XXIV de acrilonitrilo sustituido en α por un grupo que ya contiene el agrupamiento típico de los uracilos. La síntesis parte de la cianacetilurea (XXIII), fácilmente asequible, y su novedad radica en condensar el grupo metileno activo de este compuesto con el carbonilo de una N,N-dimetilamida utilizando un aducto iónico de estas amidas con sulfato de dimetilo. Por calefacción del intermedio XXIV con sosa alcohólica o acuosa se obtienen las pirimidinas XXVa-c con los rendimientos - que se especifican en el esquema.



XXV	a	b	c
R	H	CH ₃	C ₆ H ₅
p.f. °C	295(d.)	desde 280(d.)	>250
Rdto. %	93	92	32

Partiendo de compuestos del tipo general I, se puede modificar el diaminocompuesto con que se condensa, utilizando una unidad que contenga en germen ese agrupamiento, tal como la cianamida. Esta modificación ha sido la adoptada en el presente trabajo. El nitrilo de la cianamida puede suministrar, con el tratamiento adecuado, un grupo imino, que se comportaría como segundo grupo "amino" activo, capaz de unirse a otro nitrilo. Aparte de los precedentes señalados al comienzo de esta exposición, es conocida la ciclación de la sal sódica o potásica de 1,1,3,3-tetracianopropeno (XXVI) en distintas condiciones (36, 37) para dar 2-amino-3,5-dicianopiridinas (XXVIIa,b). Por calefacción en medio básico en metanol acuoso se obtiene la piridina XXVIIa (R = CH₃) con 85% de rendimiento, siendo del 95% el rendimiento en XXVIIa (R = C₂H₅). Estas mismas pirimidinas se obtienen también en medio ácido, tratando XXVI con alcoholes en presencia de ácido sulfúrico



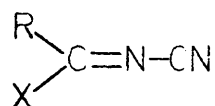
co. El tratamiento de la sal XXVI con cloruro de hidrógeno no permite obtener la pirimidina XXVIIb. Todas estas reacciones parecen implicar la formación de un iminoéter o un iminocloruro a partir de XXVI, seguida de una ciclación intramolecular.

Supuesta la posibilidad de ciclación, para poder llevar a cabo esta modificación es necesario que la cianamida sea capaz de adicionarse a los compuestos del tipo I. No se han encontrado precedentes de adición nucleófila del anión de la cianamida a un doble enlace $C=C$, ya que en la adición de cianamida y bromo a olefinas en presencia de NBS descrita recientemente y en la reacción de olefinas con azida de cianógeno (38; 39, 40) hay evidencia de la adición inicial de bromo positivo al doble enlace o de una adición 1,3-dipolar concertada, respectivamente. El doble enlace $C=C$ de los compuestos del tipo I está activado respecto a la sustitución nucleófila, al igual que los enlaces dobles carbono-heteroátomo. Respecto a estos últimos sí se encuentran antecedentes de condensaciones de cianamida con el grupo carbonilo de alquilcetonas (41, 42, 43), que conducen a los N-cianimino-compuestos correspondientes.

Sin embargo los precedentes más claros se encuentran en la adición nucleófila de cianamida sódica precisamente a N-cianiminocompuestos. Pero esto supone una nueva y versátil modificación del procedimiento general que estamos considerando, en la cual el compuesto de tipo I se sustituye por otro de fórmula general XXVIII, que contiene ya uno de los nitrógenos que va a formar parte -

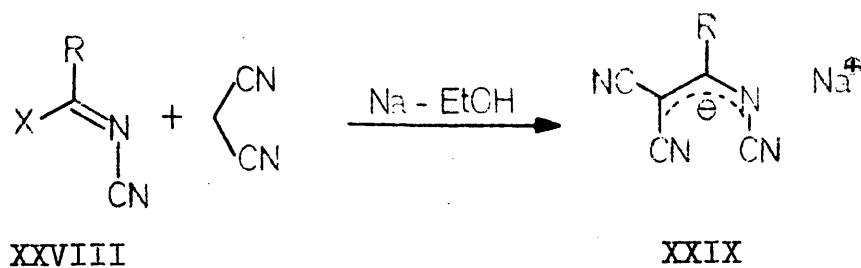
del anillo de pirimidina.

En los últimos años ha sido preparada - una gran variedad de compuestos de tipo XXVIII por



XXVIII

distintos procedimientos (44, 45, 46, 47, 48, 49). Allenstein y Fuchs (48) han tratado con malononitrilo en medio alcohol/alcóxido sódico algunos de estos compuestos XXVIII en que R y X son grupos enlazados mediante heteroátomos, aislando a temperatura ambiente unas sales de fórmula general XXIX, estabilizadas por mesomería, cuyas propiedades fisicoquímicas han estudiado en profundidad. Contando con este precedente, Kristinsson (49) ha publicado en 1974 una sucinta comunicación en la que da cuenta de la preparación por el mismo procedimiento de algunos compuestos XXIX en que R es un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos o el grupo CH_3S .



La ciclación en medio ácido de dos α,ω -dinitrilos de la sal XXIX por tratamiento con cloruro de hidrógeno puede en principio conducir a una de las 5-cianopirimidinas XXX o XXXI, según que se ataque preferentemente el nitrilo unido al nitrógeno o uno de los dos nitrilos procedentes del malononitrilo, respectivamente, o a una mez-

cla de ambas pirimidinas si ambos ataques son igualmente probables. Los resultados obtenidos en esta ciclación se recogen en la tabla 3 y de su examen se deduce que estas reacciones tienen lugar con una elevada regioespecificidad.

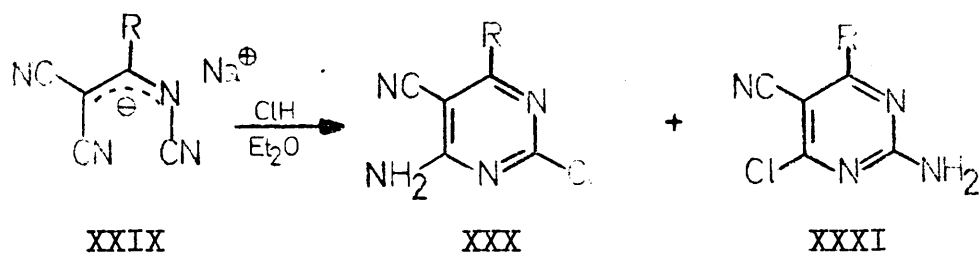


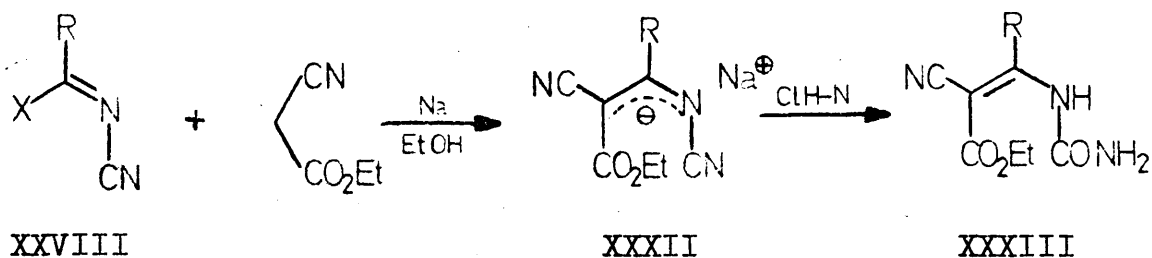
Tabla 3.

R	Compuesto obtenido	Observaciones	Ref.
C ₂ H ₅ O	XXXI		(48)
CH ₃ NH	XXXI		(48)
(CH ₃) ₂ N	XXXI		(48)
CH ₃ S	XXX + XXXI	Propor. 2 : 3	(49)
NH ₂	XXX		(48)
CH ₃	XXX		(49)
CH ₃ CH ₂	XXX		(49)
(CH ₃) ₂ CH	XXX		(49)
n-C ₄ H ₉	XXX		(49)

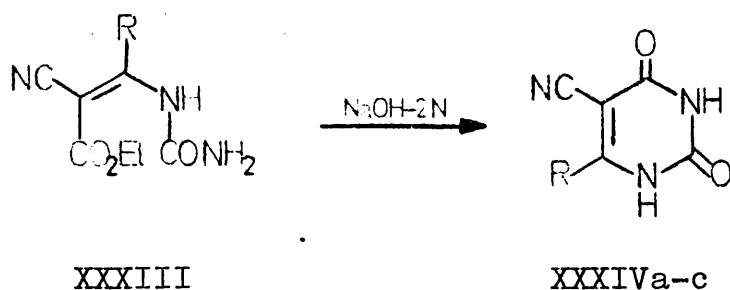
Allenstein y Fuchs manifiestan explícitamente (48) no poder explicar el comportamiento diferente del compuesto XXIX (R = NH₂), que se cicla a la pirimidina XXX mientras que todos los demás compuestos estudiados por

ellos lo hacen a la otra pirimidina posible XXXI. La determinación de la estructura de estas pirimidinas la han llevado a cabo mediante ingeniosas transformaciones de - unas pirimidinas en otras, cambiando unos grupos en otros por sustitución nucleófila. Las pirimidinas sintetizadas por Kristinsson (49) aportan nuevos ejemplos en que la selectividad favorece a las pirimidinas XXX, estableciendo la estructura de una de ellas (XXX, R = CH₃) por reacción con etanotiol para dar la 6-amino-2-etiltio-5-ciano-4-metilpirimidina (19) citada anteriormente en la tabla 1.

Kristinsson (49) comunica también el tratamiento similar de algunos de los compuestos XXVIII con cianacetato de etilo, dando lugar a las correspondientes sales XXXII, que con ácido clorhídrico 1N se transforman en - los productos XXXIII por hidrólisis del grupo ciano unido al nitrógeno.



Kristinsson no comenta este esquema aquí reproducido ni aporta datos sobre los α-ciano-β-ureidoacrilatos de etilo XXXIII, pero lleva a cabo su previsible ciclación a los 5-cianouracilos XXXIV con muy buenos rendimientos globales, si bien el punto de fusión indicado para XXXIVa (R = CH₃) difiere del previamente descrito (35).

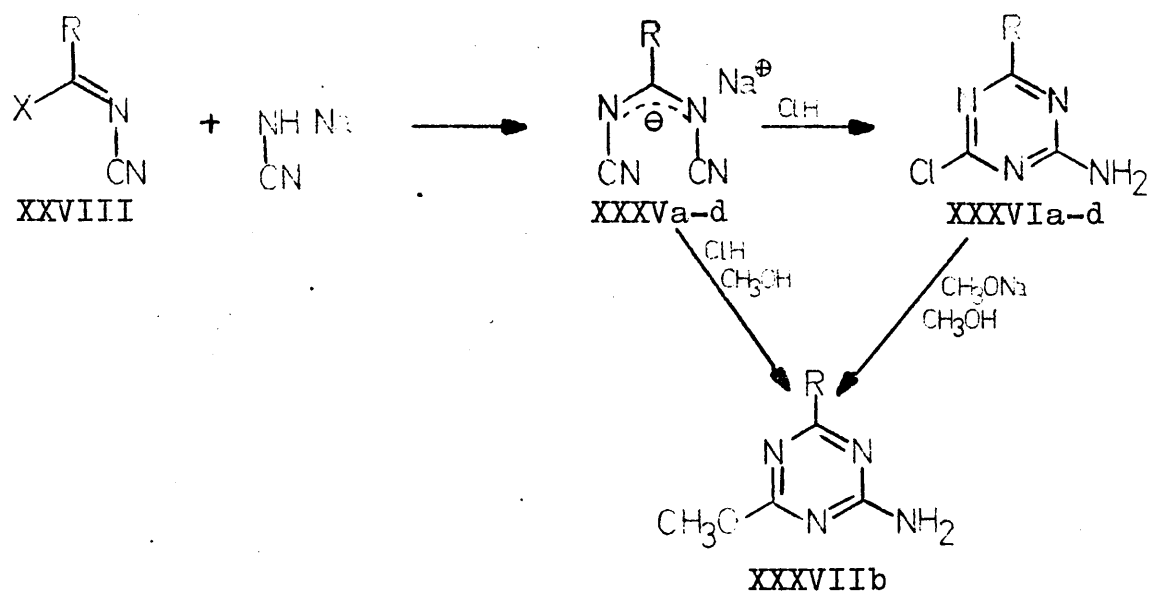


XXXIV	a	b	c
R	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃ S
p.f. °C	350	281	299
Rdto. %	90	85	88

Este método presenta gran interés preparativo, dado que se conocen pocos procedimientos de síntesis de 5-cianouracilos (35, 50).

El empleo de la modificación de partir de los compuestos XXVIII conjuntamente con la utilización de cianamida como diaminocomponente ha permitido obtener s-triazinas, ciclando en condiciones ácidas la sal intermedia XXXV formada por adición nucleófila de cianamida sódica a XXVIII (44, 48).

Pasando cloruro de hidrógeno a través de una suspensión de las sales XXXVa,b en acetona (44) o de las XXXVc,d en éter etílico (48) se han sintetizado las correspondientes s-triazinas XXXVIa-d. Aplicando un tratamiento similar a la sal XXXVb disuelta en metanol (44) se obtiene la s-triazina XXXVIIb resultante de la adición de



XXXV-XXXVII	a	b	c	d
R	H	CH ₃	C ₂ H ₅ O	CH ₃ NH
Ref.	(44)	(44)	(48)	(48)

metanol (44), que también se ha obtenido por sustitución nucleófila ejecutada sobre la cloro-s-triazina XXXVIb mediante un tratamiento breve con metóxido sódico en condiciones suaves.

3 . - E X P O S I C I O N Y D I S C U S I O N
D E R E S U L T A D O S .

3 A.- SINTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA.

A 1.- SINTESIS DE α -CIANO- β -ALCOXIACRILONITRILOS.

El método utilizado para sintetizar estos compuestos ha sido la metilación de acilmalononitrilos. Para la preparación de estos acilmalononitrilos se encuentran descritos en la bibliografía diversos procedimientos, siendo el más general el tratamiento del nitrilo malónico con un cloruro o cianuro de ácido en presencia de una base. La reacción, en apariencia general para otros derivados de ácidos, no se produce en condiciones similares con esterres (51).

Dornow y Grabhöfer (52) han utilizado como agente acilante del malononitrilo el cianuro de benzofilo, obteniendo rendimientos buenos al emplear aminas terciarias como catalizadores y llevar a cabo la reacción en benceno rigurosamente anhidro.

El uso de cloruros de ácido como agentes acilantes ha sido introducido por Fleury y Libis (53, 54), haciendo reaccionar cantidades equimoleculares de nitrilo malónico y cloruro de ácido en presencia de doble cantidad molar de trietilamina en medio anhidro. Utilizando las mismas proporciones molares y llevando a cabo la reacción en tetrahidrofurano anhidro, Graboyes y col. (17) llegan al benzoilmalononitrilo con un rendimiento del 67%.

Los rendimientos con que se obtienen los pro-

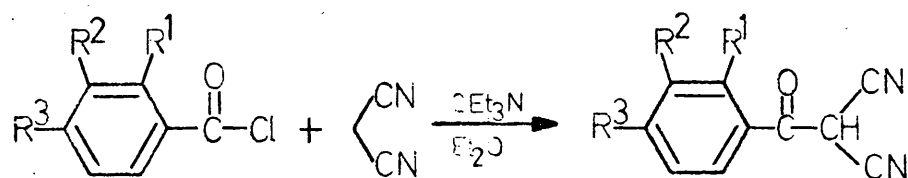
ductos de este tipo varían según el procedimiento empleado y según la naturaleza del cloruro de ácido, siendo notable el escaso rendimiento que dan los cloruros de ácido alifáticos (55).

Otra síntesis de estos compuestos debida a Mertz y Fleury (56) parte de azidas como agentes acilantes, obteniendo buenos rendimientos al tratarlas con nitrilo malónico e hidróxido sódico en fase heterogénea (benceno-agua).

A la vista de los antecedentes bibliográficos se ha optado por utilizar una modificación del método de Fleury y Libis (54) consistente en realizar la reacción en éter etílico anhidro como disolvente e introducir en el procedimiento de aislamiento las variaciones que se describen en la parte experimental.

Los cloruros de ácido utilizados se han preparado con rendimientos comprendidos entre 85 y 97% refluendo los correspondientes ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo. En el tratamiento de estos cloruros de ácido con cantidades equimoleculares de malononitrilo se emplea doble cantidad molar de trietilamina. En estas condiciones un mol de trietilamina ($pK_a \text{ Et}_3\text{NH} = 10$) se encarga de formar el anión del malononitrilo ($pK_a = 11,2$), pasando a clorhidrato, mientras que el otro mol forma la sal del enol, de donde se libera el enol libre al acidular. La principal impureza que acompaña a estos productos, cuyo predominante carácter enólico ha sido establecido (55), está constituida por los ácidos carboxílicos correspondientes, que se separan con facilidad como estéres

una vez efectuada la metilación a que se les somete posteriormente. Como estos acilmalononitrilos solo interesan como intermedios y su purificación completa por recristalización presenta dificultades y merma mucho el rendimiento, solo se procedió a la misma en algún caso, metilando los demás en bruto. Los acilderivados sintetizados y los rendimientos alcanzados se recogen en la tabla 4.



XXXVIII

Tabla 4. Acilmalononitrilos.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. %
XXXVIIIc	H	H	H	97,6
XXXVIIIId	CH ₃	H	H	no aislado
XXXVIIIe	H	Cl	H	54,0
XXXVIIIIf	H	H	CH ₃ O	64,5
XXXVIIIIg	H	H	Cl	74,5
XXXVIIIh	H	H	CH ₃	77,6
XXXVIIIi	H	H	NO ₂	82,3

La metilación directa de la forma enólica de estos acilmalononitrilos proporcionó los α -ciano- β -metoxi cinamonitrilos XXXIX utilizados en este trabajo. Como agentes metilantes se emplearon sulfato de dimetilo y dia

zometano, prefiriendo este último porque proporcionó mejores rendimientos. Inicialmente los acilmalononitrilos se disolvían parcialmente en el seno de éter etílico, llevando a cabo la metilación en suspensión, lo cual daba lugar a la formación de aceites. Este inconveniente se obvió metilando en fase homogénea, en disolución de acetato de etilo. En casi todos los casos el producto metilado - apareció fuertemente coloreado y se consiguió una purificación muy eficaz disolviéndolo en un pequeño volumen de benceno y filtrando esta disolución a través de una columna de cromatografía conteniendo una cantidad reducida de gel de sílice, que retiene fuertemente las impurezas. En la tabla 5 se recogen los puntos de fusión y rendimientos de los productos preparados.

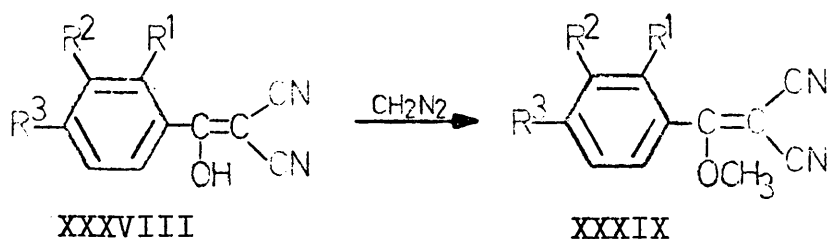


Tabla 5. α -ciano- β -metoxicinamonitrilos.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	p.f. ° C	Rdto. %
XXXIXc	H	H	H	93-4	86,7
XXXIXd	CH ₃	H	H	74-5	68,6
XXXIXe	H	Cl	H	91-2	71,3
XXXIXf	H	H	CH ₃ O	73-4	73,5
XXXIXg	H	H	Cl	122-3	79,3
XXXIXh	H	H	CH ₃	102-3	70,8
XXXIXi	H	H	NO ₂	123-4	68,7

Los únicos compuestos descritos de esta estructura son el XXXIXc y el XXXIXg. Ambos han sido sintetizados por Dornow y Grabhöfer (52) y Dornow y Schleese (18) metilando los acilmalononitrilos correspondientes obtenidos a partir de cianuros de acilo. El producto XXXIXc ha sido sintetizado también mediante una alcoholisis (57) - del 1-fenil-1,2,2-tricianoetileno en presencia de cloruro de zinc anhidro o urea como catalizadores. Un compuesto análogo al XXXIXc, el α -ciano- β -etoxicinamonitrilo, fue sintetizado por Pascual y Granados (58) mediante condensación de malononitrilo con ortobenzoato de etilo. Este procedimiento da mejores rendimientos con ortoesteres alifáticos (58, 59, 60) y ha sido el elegido para preparar - los dos α -ciano- β -etoxiacrilonitrilos XLa,b ya descritos recogidos en la tabla 6, empleando anhídrido acético como agente condensante.

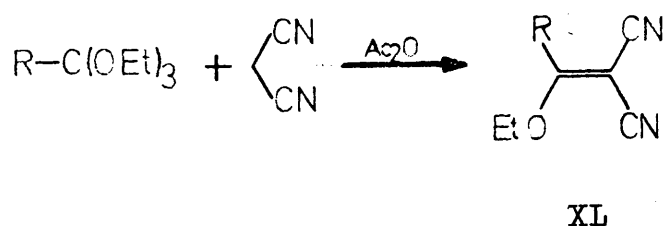


Tabla 6. α -ciano- β -etoxiacrilonitrilos.

Compuesto	R	p.f. ° C	Rdto. %
XLa	H	66-7	46,0
XLb	CH ₃	91	76,7

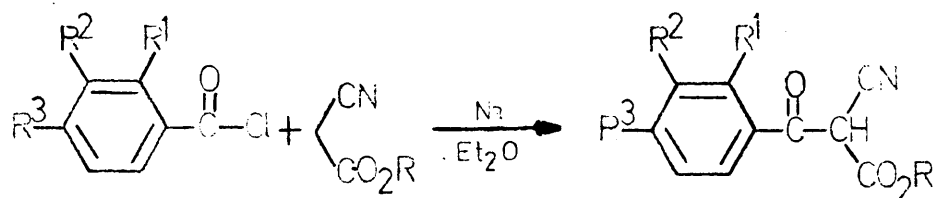
A 2.- SINTESIS DE α -CIANO- β -METOXYCINAMATOS DE ALQUILO.

En la bibliografía se encuentran descritos dos compuestos de este tipo, obtenidos por dos procedimientos distintos. Un método está basado en la condensación de - ortoesteres con cianacetatos de alquilo en presencia de - anhídrido acético. La reacción es similar a la que experimenta en estas condiciones el nitrilo malónico, pero los rendimientos son muy inferiores, dada la menor activación del grupo metileno (58). El procedimiento empleado (61) consiste en la metilación con diazometano de la forma enólica de benzoilcianacetatos de alquilo sintetizados previamente. El agente acilante del cianacetato de alquilo puede ser un anhídrido de ácido en presencia de carbonato sódico o potásico actuando como bases (62), o un cloruro de ácido (61, 63), formando en este caso previamente la sal sódica del cianacetato de alquilo con sodio metálico en polvo en un disolvente anhidro. Debido a su mayor versatilidad y mejor rendimiento, este último ha sido el procedimiento utilizado en este trabajo.

La acilación se llevó a cabo a partir de cloruro de ácido, cianacetato de metilo o de etilo y sodio en polvo en la proporción molar 1 : 2 : 2, considerada como la más idónea (63), en el seno de éter etílico anhidro al que se añadieron unas gotas de etanol absoluto, que cataliza la reacción en forma de etóxido sódico.

Los productos XLI así obtenidos son sólidos - cristalinos, fácilmente purificables por recristalización

de metanol. En la tabla 7 se recogen estos compuestos - y los rendimientos obtenidos una vez recrystalizados hasta punto de fusión constante.



XII

Tabla 7. Acilcianacetatos de alquilo.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R	p.f. ° C	Rdto. %
XLIIc	H	H	H	CH ₃	74-5	59,8
XLII d	CH ₃	H	H	CH ₃	-	no aislado
XLIIe	H	Cl	H	CH ₃	108-9	64,5
XLII f	H	H	CH ₃ O	CH ₃	89-90	89,5
XLII j	H	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	74-6	46,0

La metilación de la forma enólica de estos compuestos XII con diazometano en solución etérea, o en acetato de etilo por imperativos de solubilidad, conduce a los productos brutos de metilación con rendimientos casi cuantitativos. Su recrystalización hasta punto de fusión constante proporciona los α -ciano- β -metoxycinamatos de alquilo XLIII con los rendimientos recogidos en la tabla 8.

La metilación de la forma enólica bloquea la tautomería con la forma ceto y da lugar a la aparición de isomería geométrica. De los compuestos relacionados en

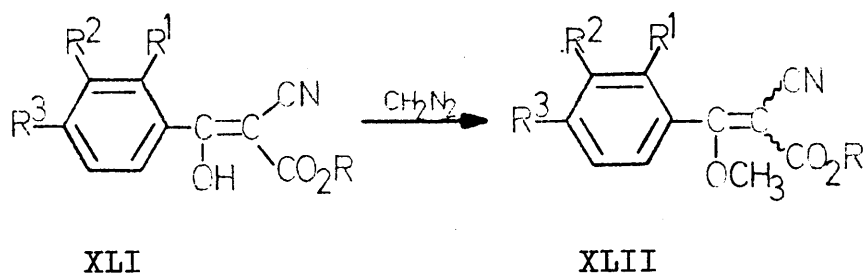


Tabla 8. α -ciano- β -metoxicinamatos de alquilo.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R	p.f. ° C	Rdto. %
XLIIc	H	H	H	CH ₃	125-6	51,9
XLIIId	CH ₃	H	H	CH ₃	81-2	54,7
XLIIe	H	Cl	H	CH ₃	89-90	64,5
XLIIIf	H	H	CH ₃ O	CH ₃	107-8	71,4
XLIIj	H	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	103-4	74,5

la tabla 8 solamente aparece descrito el XLIIc, sintetizado por Hayashi (64), junto con el α -ciano- β -metoxicinamato de etilo, para estudiar precisamente su isomería geométrica mediante RMN-¹H. Este autor encuentra que las señales correspondientes al grupo metoxilo en β y al alcóxido del grupo alcóxicarbonilo presentan un pequeño desdoblamiento en estos compuestos, y de la comparación de las áreas relativas deduce la presencia de un 33% del isómero E y un 67% del Z en el compuesto XLIIc y mezcla de ambos isómeros al 50% en el α -ciano- β -metoxicinamato de etilo. En un espectro de RMN-¹H de XLIIc registrado a 60 Mhz en el presente trabajo no se pudo observar con seguridad la presencia de desdoblamiento ni aun con crecientes ampliaciones de escala. La proximidad de las señales

de los grupos metoxilo del compuesto XLIIc motiva que, aunque el desdoblamiento real sea mayor, el observable sea solamente de 0,04 y 0,07 ppm. Aunque pequeña, esta diferencia debería ser detectable incluso con la baja resolución de un aparato de 60 Mhz. Esta ausencia de desdoblamiento podría deberse a la utilización de un procedimiento de purificación diferente. Hayashi (64) purifica el compuesto XLIIc mediante dos destilaciones a presión reducida de 10mm, proceso en el cual la escasa diferencia previsible de punto de ebullición de ambos isómeros geométricos no habrá alterado la proporción inicial de los mismos en la mezcla de reacción, mientras que en el presente trabajo el compuesto XLIIc se sometió a tres recristalizaciones sucesivas de metanol, con lo que las diferencias de solubilidad de ambos diastereómeros pueden haber propiciado la cristalización selectiva de uno de ellos.

Esta explicación se ve reforzada por el espectro de RMN- ^1H del compuesto XLIIIf, en el que se observan 4 singletes en vez de los 3 que cabría esperar para los tres grupos metoxilo de la molécula. Los desplazamientos y la integración aproximada de estos singletes son: $\delta = 3,73$ (4,5 H), 3,70 (1,5 H), 3,60 (1,5 H) y 3,53 (1,5 H) ppm. Esta integración fraccionada se apoya en suponer que la señal de los hidrógenos aromáticos integra para cuatro protones. Podemos suponer que la señal a $\delta = 3,73$ ppm contiene los tres hidrógenos del grupo metoxilo en la posición para del anillo bencénico junto con una señal procedente del desdoblamiento de uno de los grupos metoxilo sometidos a isomería geométrica, deduciendo que am

Los isómeros Z y E se encuentran presentes aproximadamente al 50% en el producto XLIIIf recristalizado.

Patai y Rappoport (65) han encontrado que en el ataque de reactivos nucleófilos al doble enlace de acrilonitrilos sustituidos se produce isomerización cis-trans. Dado que los compuestos de la tabla 8 se sintetizaron para someterlos al ataque nucleófilo del anión de la cianamida con vistas a la obtención de cianohidroxipirimidinas, no pareció necesario profundizar en el estudio de la isomería geométrica de los mismos, puesto que en su reacción posterior se producirían isomerizaciones. Esta suposición se ha visto confirmada por la obtención de una cianohidroxipirimidina con rendimiento del 88% a partir del compuesto XLIIIf, al que se han asignado por RMN porcentajes aproximados del 50% de isómeros geométricos.

A 3.- SINTESIS DE N-CIANOIMIDATOS DE ALQUILO.

Estos compuestos han sido descritos y sintetizados por primera vez por Huffman y Schaefer (44), quienes han demostrado fehacientemente su estructura. De los procedimientos de síntesis ensayados por estos autores, - el único que posee interés preparativo es el tratamiento de cianamida con ortoésteres en presencia de anhídrido acético.

En el presente trabajo se han sintetizado los N-cianoimidatos de etilo XLIIIa,b utilizando cantidades molares iguales de ortoéster y cianamida y dos equivalentes de anhídrido acético, calentando la mezcla a 130-40 °C procediendo a la destilación simultánea de los productos secundarios acetato de etilo y ácido acético y destilando a continuación a vacío el N-cianoimidato de etilo. Los rendimientos y puntos de ebullición obtenidos se relacionan en la tabla 9.

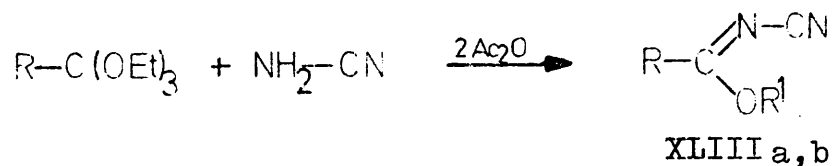
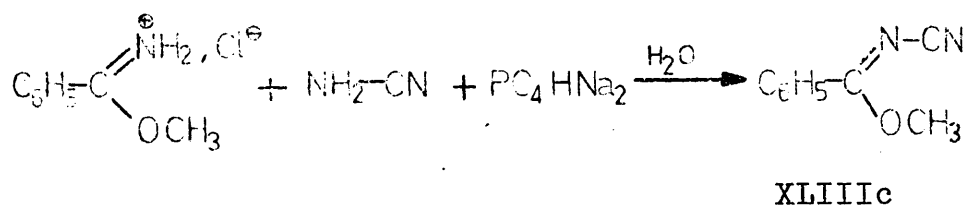


Tabla 9. N-cianoimidatos de alquilo.

Compuesto	R	R ¹	p.eb. ° C (presión)	Rdto. %
XLIIIa	H	C ₂ H ₅	56-7 (1 mm)	65,3
XLIIIb	CH ₃	C ₂ H ₅	88-9 (20 mm)	82,5
XLIIIc	C ₆ H ₅	CH ₃	124-6 (1,5 mm)	50,8

Se ha comprobado que para el buen rendimiento de esta reacción es imprescindible que las destilaciones se lleven a cabo muy rápidamente, evitando un calentamiento prolongado del producto de reacción, que provoca la precipitación de una mezcla de sólidos en el medio de reacción, probablemente productos de polimerización en medio ácido.

Una síntesis posterior de N-cianoimidatos de alquilo publicada por Iwoswski (45) utiliza clorhidratos de imidatos de alquilo que hace reaccionar con disoluciones acuosas de cianamida tamponadas. El método está basado en el hecho de que normalmente existe un pH óptimo para las reacciones que implican un ataque nucleófilo al doble enlace $C=N$ y subsiguiente eliminación en el intermedio tetraédrico, tal como se desprende del estudio de Hand y Jencks (66). Los mejores resultados se obtienen utilizando fosfatodisódico como tampón.



Este procedimiento se utilizó para la síntesis del N-cianobenzimidato de metilo (XLIIIc), obteniendo previamente el clorhidrato del benzimidato de metilo al pasar una corriente de ClH seco a través de una disolución de benzonitrilo en metanol anhidro. Estos compuestos XLIIIa-c han sido caracterizados por sus puntos de ebullición y sus espectros IR, comprobando además su pureza mediante cromatografía de gases.

3 B.- SINTESIS Y CARACTERIZACION DE AMINOCIANOPIRIMIDINAS.

B 1.- OBTENCION DE 2-AMINOPYRIMIDINAS.

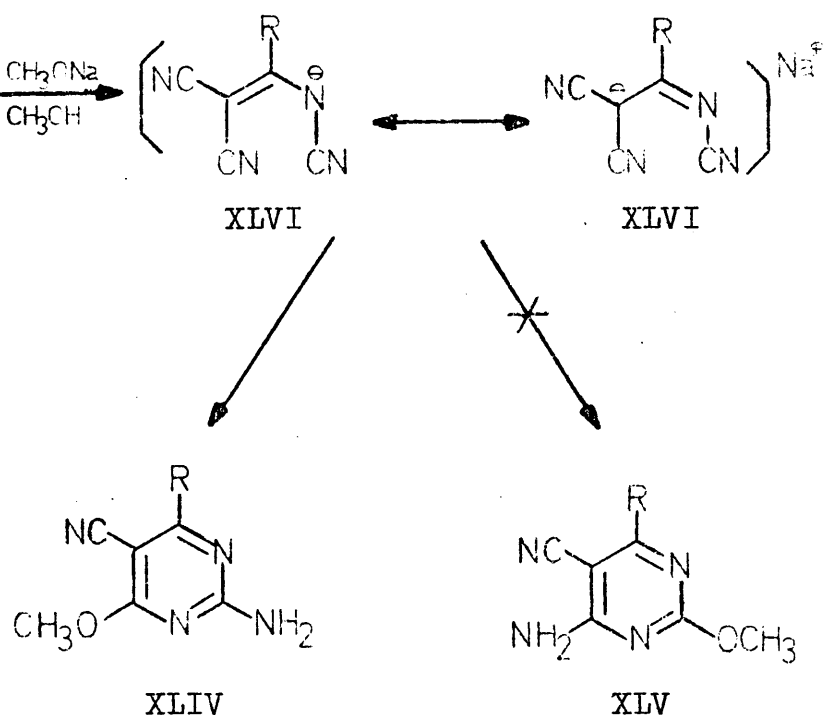
En los antecedentes bibliográficos se han mencionado los intentos de Cabrerizo (5) de sintetizar las pirimidinas que son objeto de este trabajo y la repetición de sus ensayos condujo al mismo resultado: el aislamiento de 2-amino-3,5-diciano-4-fenil-6-metoxipiridinas. Como la dificultad de la aromatización final a pirimidina, que implica probablemente eliminación de ion hidruro, podría ser la causa de la no formación de pirimidinas, parecía evidente que la presencia de un buen grupo saliente en el compuesto de partida podría facilitar el proceso al conducir irreversiblemente a pirimidinas y no a sus dihidro derivados.

En la reacción de α -cianacrilonitrilos con amidinas y ureas, que conduce con facilidad a pirimidinas, - la presencia de un grupo alcoxilo en posición β conduce a buenos rendimientos, por lo que se eligieron los α -ciano- β -alcoxiacrilonitrilos como compuestos de partida.

Las condiciones óptimas de reacción se encontraron utilizando cantidades equimoleculares de cianamida y α -ciano- β -metoxicinamonitrilo y doble cantidad molar de metóxido sódico en metanol anhidro, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo varias horas, obteniendo la pirimidina XLIVc correspondiente con rendimiento del 47%. La utilización de cantidades de metóxido sódico comprendidas

entre 1 y 2 equivalentes hace que la reacción sea más lenta y el rendimiento sea menor para un tiempo de reacción dado. El empleo de excesos de cianamida o metóxido sódico no mejora el rendimiento, que incluso decrece ligeramente para excesos grandes. La utilización de exactamente un equivalente de metóxido sódico solo permite detectar trazas de pirimidina por cromatografía en placa fina, que no se forman ni al cabo de varios días a temperatura ambiente o a 50°C al prescindir totalmente del metóxido sódico o usarlo en cantidades catalíticas.

La reacción tiene lugar según el siguiente esquema, que se ha verificado en su totalidad mediante pruebas que se aducen a lo largo de esta exposición.

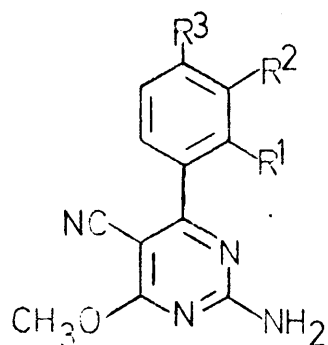


De las dos pirimidinas de igual fórmula empírica que podrían formarse en la reacción se obtiene en todos los casos estudiados solamente una de ellas, la XLIV, procedente del ataque nucleófilo del metóxido sódico a uno de los grupos ciano unidos al carbono. La sal sódica intermedia se ha aislado y se ha encontrado que se forma muy rápidamente y de modo cuasicuantitativo aún a temperatura ambiente (10 minutos). Esto explica que los productos de partida no pueden ser detectados por placa fina - una vez adicionados a la mezcla de reacción. También da razón de la estequiometría empleada en la reacción: un mol de cada producto de partida y un mol de alcóxido sódico se convierten en un mol de sal sódica intermedia; es necesario un exceso de alcóxido sódico, preferentemente - otro mol, para que el alcóxido pueda atacar nucleofílicamente a uno de los nitrilos de la sal sódica intermedia. Una vez alcanzadas estas proporciones óptimas, es razonable que un exceso ulterior de cianamida o de alcóxido sódico no favorezca apreciablemente la reacción deseada.

Llevando a cabo la reacción en metanol anhidro se han sintetizado las pirimidinas XLIV recogidas en la - tabla 10, ninguna de las cuales se encuentra descrita.

En la síntesis de piridinas a partir de arilidénmalononitrilos (2), la obtención de 4-alquilpiridinas se ve dificultada por la falta de disponibilidad de los - compuestos de partida, cuya síntesis mediante una condensación de Knoevenagel del malononitrilo con aldehídos alifáticos presenta complicaciones. La versatilidad de la - síntesis de pirimidinas que se expone en este trabajo no

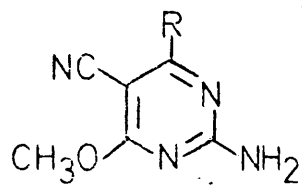
se ve disminuida por esta causa, ya que los alquiletoxime
tilénmalononitrilos (XL) son asequibles y forman 4-alquil
pirimidinas con los rendimientos recogidos en la tabla 11.



XLIVc-i

Tabla 10. 2-amino-5-ciano-
6-metoxipirimidinas.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	p.f. ° C	Rdto. %
XLIVc	H	H	H	183	48,7
XLIVd	CH ₃	H	H	212-3	36,9
XLIVe	H	Cl	H	192	23,1
XLIVf	H	H	CH ₃ O	191-2	11,7
XLIVg	H	H	Cl	202-3	46,2
XLIVh	H	H	CH ₃	189	20,8
XLIVi	H	H	NO ₂	249-50	22,1



XLIVa,b

Tabla 11. 2-amino-5-ciano-
6-metoxipirimidinas.

	R	p.f. ° C	Rdto. %
XLIVa	H	207-8	22,2
XLIVb	CH ₃	254-5	17,0

Utilizando los mismos compuestos de partida y realizando la reacción en etanol/etóxido sódico se obtienen etoxipirimidinas. Esto demuestra que el grupo alcoxilo presente en la molécula de estas pirimidinas proviene de un ataque del alcóxido sódico del medio. El compuesto de partida elimina el grupo metoxilo en β para formar la sal sódica intermedia XLVI. En etanol absoluto a reflujo se han obtenidos las siguientes etoxipirimidinas, - no descritas en la bibliografía:

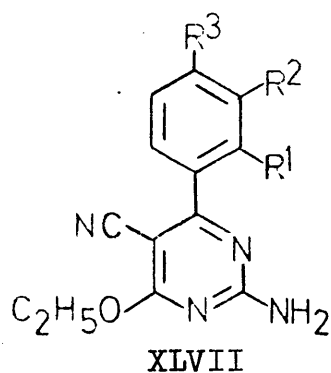


Tabla 12. 2-amino-5-ciano-6-etoxipirimidinas.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	p.f. ° C	Rdto. %
XLVIIc	H	H	H	150-1	26,2
XLVIIId	CH ₃	H	H	188-9	31,5
XLVIIe	H	Cl	H	155-6	20,8
XLVIIg	H	H	Cl	174-5	25,2
XLVIIh	H	H	CH ₃	157-8	16,1

Asimismo haciendo reaccionar el α -ciano- β -metoxicinamonitrilo (XXXIXc) con cianamida en propanol/propóxido sódico a reflujo se obtuvo la propoxipirimidina correspondiente XLVIIIc.

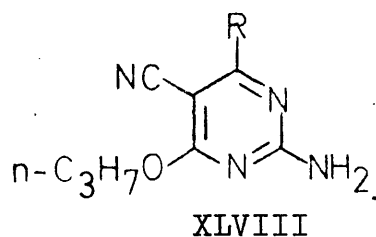


Tabla 13. 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-propoxipirimidina.

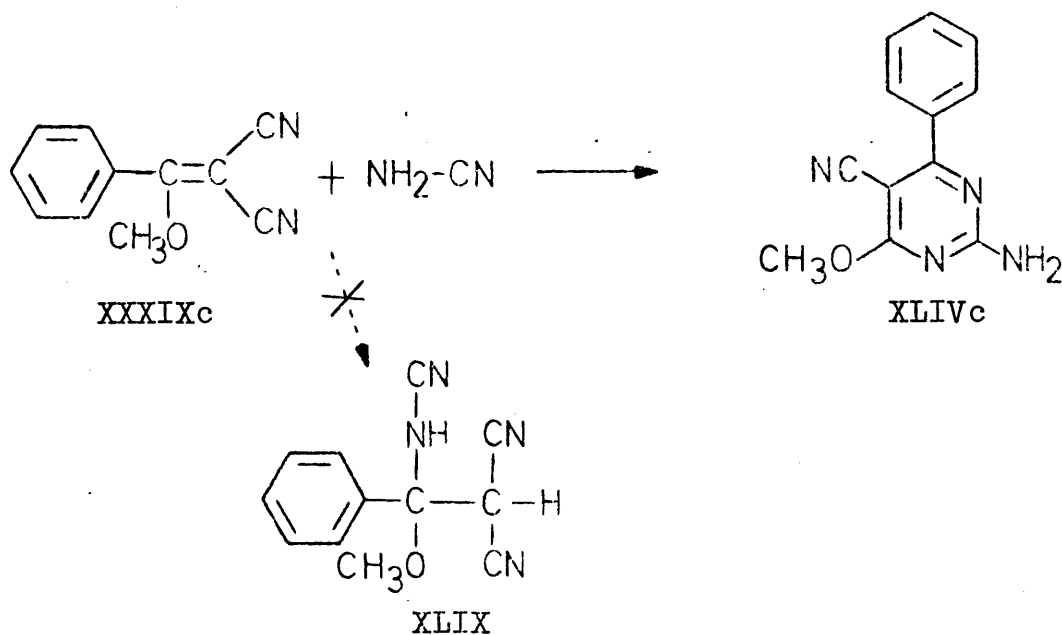
Compuesto	R	p.f. ° C	Rdto. %
XLVIIIc	C ₆ H ₅	131-2	31,9

En todas las reacciones estudiadas se han obtenido las pirimidinas buscadas, no habiendo encontrado ningún caso en que no haya sido posible llevar a cabo la reacción. Sin embargo, se ha comprobado que para el buen resultado de estas reacciones es necesario llevarlas a cabo en condiciones rigurosamente anhidras.

No se ha encontrado ninguna correlación clara entre los sustituyentes dadores o aceptores de electrones de los grupos aromáticos unidos en posición 4 a las pirimidinas y los rendimientos con los que éstas se aislan. Parece que estas 4-arilpirimidinas se forman en general con mayor rendimiento que las correspondientes con un grupo metilo en la posición 4 o no sustituidas. La reacción tiene lugar con mayor rendimiento en metanol que en etanol. En el caso de la 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-(p-metilfenil)pirimidina (XLVIIh) se ha comprobado que se puede emplear para su obtención la cianamida disódica comercial técnica con rendimiento aceptable, comparable al de la me

toxipirimidina análoga XLIVh. Al tratar la cianamida disódica con etanol se forma cianamida monosódica y etóxido sódico, las mismas especies que están presentes en el tratamiento de cianamida con dos equivalentes de etóxido sódico.

En las tablas 10 a 13 se han recogido varias series de 2-aminopirimidinas. Falta probar primeramente que son en efecto pirimidinas y, en segundo lugar, que se trata del isómero de posición señalado, de los dos que podrían formarse en la reacción. La fórmula empírica de todos los compuestos reseñados corresponde a la adición de cianamida a los α -ciano- β -alcoxiacrilonitrilos (XXXIX, XL) de partida. En principio, el proceso considerado globalmente podría ser la adición de un mol de cianamida al doble enlace del producto de partida, dando lugar a un compuesto de estructura abierta XLIX. Por ejemplo, si partimos de α -ciano- β -metoxicinamonitrilo (XXXIXc):



Sin embargo, toda la evidencia espectroscópica contradice esta posibilidad de estructura no ciclada XLIX, comenzando por el pico molecular del espectro de masas. - Los cianocompuestos alifáticos presentan la característica de fragmentarse muy rápidamente en espectrometría de masas, de modo que el pico molecular no suele ser detectable o presenta un porcentaje muy bajo de abundancia. Los nitrilos aromáticos, al contrario, dan un pico molecular muy intenso, que en las 3-cianopiridinas suele ser el pico base del espectro. Este es el caso de los compuestos que se han descrito, que presentan un pico molecular muy intenso que casi siempre es el pico base. Esta propiedad casi elimina la posibilidad de la estructura abierta XLIX, que presenta varios nitrilos alifáticos.

Los espectros IR de todos los compuestos descritos muestran las mismas bandas fundamentales, recogidas en la tabla 14, más las características de algunos sustituyentes específicos. En todos los compuestos se pueden apreciar dos bandas de tensión de grupo amino primario, acompañadas en la mayor parte de los casos por una tercera banda de asociación de este grupo, fácilmente asignables a las aminopirimidinas, pero incompatibles con el grupo amino secundario del compuesto abierto XLIX. Todos ellos presentan alrededor de 2220 cm^{-1} una banda aguda e intensa, que por su posición e intensidad corresponde a nitrilo aromático o conjugado. En ninguno de los compuestos se ha observado el desdoblamiento de esta banda aguda, por lo que la probabilidad de la presencia de más de un grupo ciano es muy escasa. No hay dificultad -

Tabla 14. Espectros IR de 2-amino-5-cianopirimidinas.

Compuesto	tensión N-H			C≡N	N-H	tensión C=C, C=N		
XLIVa	3430	3330	3130	2220	1660	1600	-	1535
XLIVb	3410	3320	3110	2210	1660	1585	-	1540
XLIVc	3500	3300	3160	2225	1640	1590	1570	1540
XLIVd	3360	3320	3160	2220	1650	1580	1570	1530
XLIVe	3480	3300	3170	2220	1650	1585	1565	1540
XLIVf	3520	3400	-	2210	1630	1600	1560	1530
XLIVg	3470	3300	3150	2220	1645	1580	1560	1530
XLIVh	3480	3300	3130	2220	1640	1580	1560	1530
XLIVi	3450	3350	3220	2220	1660	1590	1550	1530
XLVIIc	-	3300	3160	2220	1660	1580	1550	1530
XLVIIId	3440	3300	3170	2220	1640	-	1560	1530
XLVIIe	-	3360	3160	2230	1660	1580	-	1530
XLVIIg	-	3330	3170	2210	1650	1570	1545	1525
XLVIIh	-	3340	3200	2220	1650	1580	1560	1530
XLVIIIc	-	3380	3200	2220	1670	1595	1570	1550

en asignar esta banda a las 5-cianopirimidinas, mientras que es muy difícil de adaptar a la estructura abierta XLIX, que posee tres grupos ciano alifáticos. También está presente en todos los compuestos una banda intensa alrededor de 1650, que puede ser originada por la flexión de un grupo amino, confirmando su presencia en estos compuestos.

Todos los productos presentan bandas de anillo aromático. Esto no aporta ningún conocimiento nuevo en -

los casos en que partimos de un compuesto aromático, pero su presencia en los productos XLIVa y XLIVb exige que en la reacción se haya creado un núcleo aromático y aboga por la estructura de 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidina y 2-amino-5-ciano-4-metil-6-metoxipirimidina atribuida a estos compuestos.

Los espectros de RMN- ^1H son muy sencillos y no arrojan mucha luz sobre la estructura. En la tabla 15 se recogen los desplazamientos observados al registrar los espectros en DMSO- d_6 . Estos espectros muestran de modo muy claro la presencia de un grupo metoxilo, etoxilo o propoxilo, según el compuesto de que se trate, que aparece en todos los casos en la posición predicha por las tablas de desplazamientos químicos. Esta es una informa- - ción muy valiosa de cara a probar que se introduce en la molécula el grupo alcóxilo del alcohol utilizado como disolvente. En los espectros aparece una señal a campo bajo que integra para dos protones, como se puede determinar por comparación con el área del agudo singlete del grupo metoxilo, y que presenta la forma ancha y redondeada característica de las señales afectadas por el desdoblamiento cuadrupolar del nitrógeno, que se asigna al grupo amino primario de las aminopirimidinas. En algunos compuestos esta señal está aislada y su identificación no ofrece problemas, pero en otros aparece englobada dentro de la señal de los protones aromáticos, estando aumentada la integración de éstos en dos unidades. En todos los casos se ha procedido a registrar e integrar nuevamente el espectro después de la adición de agua deuterada o ácido

Tabla 15. Espectros RMN de 2-amino-5-cianopirimidinas.

Compuesto	H arom	NH ₂	CH ₃ O	Otros
XLIVa	-	7,73 (a, 2H)	3,97 (s)	8,50 (s, 1H, Hpirim)
XLIVb	-	7,53 (a, 2H)	3,93 (s)	2,33 (s, 3H, CH ₃)
XLIVc	8,01-7,48 (m, 7H)		4,04 (s)	-
XLIVd	7,38 (s, 4H)	7,8 (a, 2H)	4,02 (s)	2,28 (s, 3H, CH ₃)
XLIVe	7,98-7,60 (m, 6H)		4,03 (s)	-
XLIVg	8,05-7,60 (m, 6H)		4,04 (s)	-
XLIVi	8,53-7,82 (m, 6H)		4,03 (s)	-

Compuesto	H arom	NH ₂	O-CH ₂ O	CH ₃ -C-O
XLVIIc	8,02-7,53 (m, 7H)		4,53 (c, 2H)	1,39 (t, 3H)
XLVIIg	8,01-7,50 (m, 6H)		4,50 (c, 2H)	1,37 (t, 3H)

(s) singlete; (t) triplete; (c) cuartete; (a) ancha.

trifluoracético, comprobando la desaparición de la señal debida al grupo amino.

Mención especial merece la presencia de una señal de un protón aromático en el espectro de la 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidina (XLIVa), que demuestra la existencia de un anillo aromático de pirimidina en este compuesto.

Se constata que la estructura abierta XLIX no recibe refrendo alguno de estos espectros de RMN-¹H, donde no aparece en ningún caso ni se detecta en la integración la presencia del hidrógeno metínico. El grupo amino secundario de esta estructura no está de acuerdo con el -primario observado en los espectros. Además hay pruebas de la creación de un nuevo núcleo aromático en la reacción.

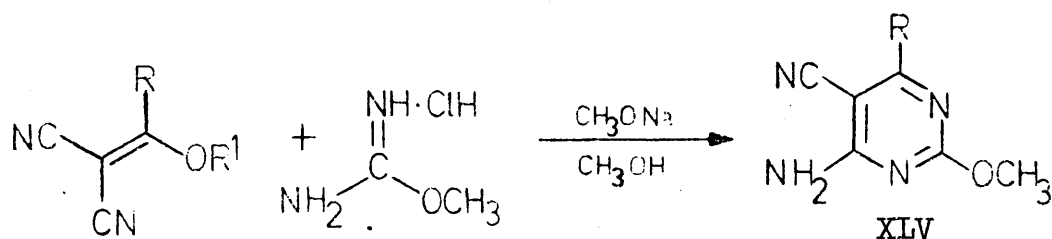
La estructura abierta XLIX queda definitivamente descartada merced a la poderosa información estructural que suministra en estos compuestos la RMN de Carbono-¹³, que disipa toda duda sobre el número de grupos ciano presentes en estos productos y muestra claramente los cuatro átomos de carbono del núcleo aromático de pirimidina, estando los desplazamientos químicos observados en los espectros en buena concordancia con los calculados haciendo uso de la aditividad de los parámetros de monosustitución, tal como se detalla en la sección B 3. El examen de las fragmentaciones que aparecen en los espectros de masas - muestra que concuerdan con las que se pueden predecir para estos compuestos en función de los estudios publicados sobre pirimidinas que poseen uno o varios de los grupos - que presentan estas 2-aminopirimidinas (67, 68, 69, 70, -

71). Debido a la presencia de varios sustituyentes distintos entre sí en las pirimidinas objeto de este trabajo, el número de fragmentaciones posibles es grande y pequeñas diferencias estructurales motivan que cada compuesto experimente en orden distinto algunas de esas fragmentaciones. Por esta causa no se puede proponer un esquema de fragmentación general para estas series de pirimidinas estudiadas.

B 2.- OBTENCION DE 6-AMINOPYRIMIDINAS.

Una revisión bibliográfica mostró que no está descrito ningún miembro de las series de 6-alcoxi-2-amino-5-cianopirimidinas, pero se conoce una de las 6-aminopirimidinas isómeras, la 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidina - (XLVa), sintetizada por Taylor y col. (13) a partir de etoximetilénmalononitrilo y p-toluensulfonato de O-metilisourea y por Suter y Habicht (12) por un procedimiento similar. Existe una buena concordancia entre los puntos de fusión recogidos en ambos trabajos, 221-2 °C y 218-9 °C (desc.) respectivamente, que permite utilizar este dato físico a efectos de identificación.

La amino-5-cianometoxipirimidina XLIVa sintetizada a partir de cianamida presenta un punto de fusión de 207-8 °C, por lo que parece razonable pensar que se trata de un producto distinto de la 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidina (XLVa) descrita. Sin embargo la diferencia de puntos de fusión no es lo bastante significativa como para excluir la posible identidad, siendo necesario disponer de una muestra de la pirimidina descrita para comparar sus datos cromatográficos y espectroscópicos y realizar un p.f. mixto. La utilización de clorhidrato de O-metilisourea como reactivo y las modificaciones del procedimiento de aislamiento y purificación que se describen en la parte experimental han permitido obtener la 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidina (XLVa) doblando el mejor rendimiento descrito (13).



El clorhidrato de O-metilisourea se ha sintetizado pasando una corriente de ClH seco a través de una disolución de cianamida en metanol anhidro (72). Su tratamiento con la cantidad estequiométricamente necesaria de metóxido sódico en metanol y posterior filtración del cloruro sódico precipitado proporciona la amidina libre en disolución metanólica. Su empleo en la síntesis de pirimidinas presenta ventajas con respecto a la utilización del p-toluensulfonato de O-metilisourea (73), cuyo anión p-toluensulfonato impurifica la mezcla de reacción.

El compuesto XLVa obtenido en esta ciclación debe poseer necesariamente la estructura de 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidina, porque la posición 2 del grupo metoxilo ya está prefigurada en el reactivo O-metilisourea empleado y no cabe suponer que éste se altere en las condiciones suaves, a temperatura ambiente y con gran rapidez a que tiene lugar la reacción. En otras condensaciones con esta y otras amidinas se ha comprobado que la ciclación tiene lugar en la forma indicada (13).

La reacción se ha extendido a la síntesis de 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidinas con sustituyentes aro

máticos en la posición 4, obteniendo también buenos rendimientos recogidos en la tabla 16.

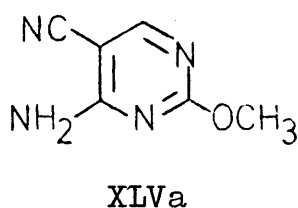
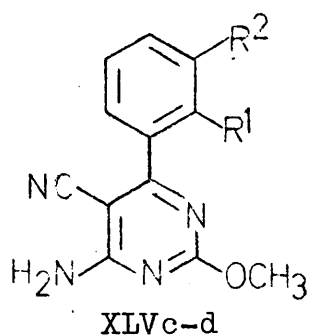


Tabla 16. 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidinas.

Compuesto	R ¹	R ²	p.f. ° C	Rdto. %
XLVa			220-1	83,0
XLVc	H	H	217	92,0
XLVd	CH ₃	H	217-8	80,4
XLVe	H	Cl	227	98,4

Todos estos compuestos presentan puntos de fusión superiores a los que exhiben las pirimidinas obtenidas a partir de cianamida (XLIV), que se rebajan al realizar un punto de fusión mixto. Los miembros de ambas series presentan valores de R_f similares pero diferentes en cromatografía en placa fina, pudiéndose distinguir cada compuesto de su isómero de posición. Los espectros IR son también diferentes, aunque tienen muchas bandas comu-

nes y exhiben las mismas funciones. Las frecuencias de vibración observadas se presentan en la tabla 17.

Tabla 17. Espectros IR de 6-amino-5-cianopirimidinas.(a)

Compuesto	tensión N-H
XLVa	3360m 3320f 3140f 2230f 1670f 1600f 1580m 1540f
XLVc	3380f 3300f 3160f 2210f 1650f 1580m 1540f
XLVd	3420f 3330f 3100m 2220f 1640f 1600m 1550f
XLVe	3450f 3300m 3120f 2220f 1655f 1580m 1550f

(a) f = fuerte, m = media, $\bar{\nu}_{\max}$ en cm^{-1}

Los espectros RMN- ^1H registrados son prácticamente idénticos a los de las pirimidinas XLIV. Las fragmentaciones observadas en espectrometría de masas son distintas en ambos tipos de pirimidinas, difiriendo en la posición de algunos picos y en la abundancia relativa de otros, aunque mostrando gran semejanza. Los espectros de RMN- ^{13}C presentan diferencias que arrojan mucha luz sobre la estructura. El estudio comparado de ambas series se detalla en la sección siguiente.

B 3.- ESCLARECIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DE LAS
AMINOPYRIMIDINAS.

La comprobación de la estructura de las amino-pirimidinas se ha llevado a cabo mediante los siguientes procedimientos:

- B 3.1 - Comparación de las series de 2-amino- y 6-amino-pirimidinas.
- B 3.2 - Ensayos de ciclación con amidinas.
- B 3.3 - Síntesis confirmatoria.
- B 3.4 - Correlación de las 2-amino-6-etoxipirimidinas - con las 2-amino-6-metoxipirimidinas.

Estos ensayos se exponen a continuación según el orden indicado.

B 3.1 - Comparación de las series de 2-amino- y 6-amino-
pirimidinas.

El examen de las propiedades físicas y espectroscópicas de las cuatro 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidinas (XLV) sintetizadas y de las correspondientes 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidinas (XLIV) igualmente sustituidas muestra semejanzas y diferencias relacionables con sus estructuras respectivas. Los puntos de fusión de las 6-aminopirimidinas son en todos los casos superiores a -

los de las 2-aminopirimidinas correspondientes. Los espectros de IR de ambas series de pirimidinas presentan las mismas bandas por encima de los 1500 cm^{-1} , aunque la posición de la banda de tensión de grupo amino primario difiere de una serie a otra, lo cual se puede relacionar con la mayor o menor posibilidad de asociación.

En los espectros de RMN- ^1H registrados se observa la presencia de las mismas señales a desplazamientos químicos similares en cada par de pirimidinas isómeras, lo cual indica la semejanza de estructuras de ambas series. En espectrometría de masas ambas clases de pirimidinas presentan fragmentaciones distintas relacionables con la estructura. Aparecen gran número de fragmentos comunes a cada par de isómeros, aunque las abundancias relativas difieren considerablemente en muchos de ellos, mientras que varios picos significativos son exclusivos de cada isómero. Se conocen precedentes de que las 2-amino- y las 6-aminopirimidinas siguen algunas rutas de fragmentación diferentes (67).

La espectroscopía que proporciona mayor información estructural sobre estos compuestos y donde la comparación entre ambas series resulta más fructífera es la RMN de Carbono- 13 . Se han registrado los espectros de Carbono- 13 de dos pirimidinas de cada serie, las XLIVa,c y las XLVa,c, disolviendo las muestras en $\text{DMSO}-d_6$ y utilizando la técnica de desacoplamiento de protón de banda ancha (74). Pero además, en el caso de las pirimidinas - XLIVa y XLVa, que presentan 1 H en el C-4 del anillo, se registró el espectro con desacoplamiento parcial de pro-

tón "off resonance" , lo cual permitió asignar inequívocamente en ambos casos al C-4 la única señal que aparece como un doblete en estas condiciones. La identificación de las demás señales observadas en los espectros de Carbono-13 se ha realizado por comparación de sus desplazamientos químicos con los calculados haciendo uso de la aditividad de los parámetros de monosustitución, aproximación que puede ser empleada dado que se ha demostrado su validez para pirimidinas (75, 76).

En una serie homóloga de derivados, el desplazamiento químico de un núcleo situado en la posición i puede ser evaluado con ayuda de la relación empírica [1] (75):

$$\delta^i = \delta_0^i + \sum_j A_j^i (R_j) \quad [1]$$

δ_0^i representa el desplazamiento químico del Carbono-13 considerado en posición i en la pirimidina sin sustituir.

A_j^i representa, para el carbono-13 en posición i del anillo de pirimidina, el parámetro de monosustitución del sustituyente R colocado en la posición j.

Como desplazamientos químicos δ_0^i de la pirimidina no sustituida se han utilizado los registrados empleando DMSO-d₆ como disolvente (77) que figuran en la tabla 18, y que difieren de los correspondientes valores de terminados en acetona deuterada en casi 1 ppm.

Tabla 18. Desplazamientos químicos de la pirimidina.

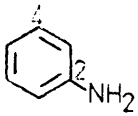
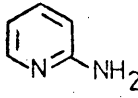
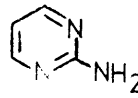
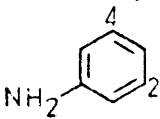
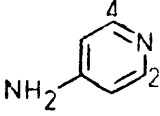
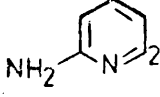
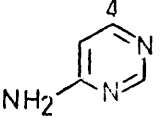
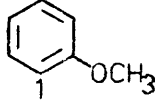
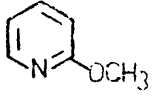
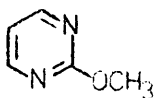
Disolvente	δ_0^2	δ_0^4	δ_0^5	δ_0^6	Ref.
(CD ₃) ₂ CO	159,7	157,7	122,3	157,7	(78)
(CD ₃) ₂ SO	158,4	156,9	121,9	156,9	(77)

En contraste con el gran número de espectros - de RMN de Carbono-13 de piridinas registrado (79a), se dispone de pocos datos de pirimidinas sustituidas, aunque afortunadamente se han publicado los parámetros de monosustitución de la 2-metoxipirimidina (80) y de las 2- y 6-aminopirimidinas (75) a finales de 1976 y 1977, respectivamente. Estos parámetros se presentan en la tabla 19 junto con los valores correspondientes a anillos bencénicos y pirimidínicos análogamente sustituidos. Para facilitar la comparación entre los efectos electrónicos y los parámetros de monosustitución en los distintos ciclos se han orientado todos ellos de la misma forma que las pirimidinas objeto de estudio, cambiando la numeración habitual de algunos anillos tal como se indica en la tabla 19, asignando el nº 1 al elemento situado en la parte inferior del dibujo y numerando los demás en sentido contrario a las agujas del reloj.

Los desplazamientos químicos están referidos - al TMS, y se ha adoptado el convenio, que se va imponiendo, de considerar todos los desplazamientos químicos positivos con respecto al TMS, por lo que un parámetro de monosustitución negativo en la tabla 19 significa un apantallamiento, desplazamiento a campo más alto.

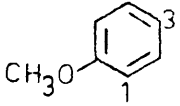
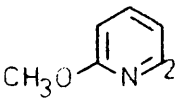
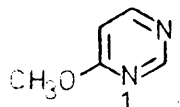
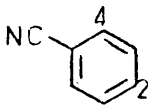
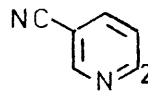
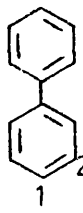
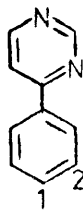
Se ha demostrado que existe una dependencia lineal de los desplazamientos químicos observados con respecto a la densidad electrónica π calculada para pirimidinas 2-sustituidas (80) (coeficiente de correlación = 0,90), purinas (74) y uracilos (81), encontrada ya anteriormente en otros ciclos aromáticos.

Tabla 19. Parámetros de monosustitución.

Compuesto	Disol.	A_2^2	A_2^4	A_2^5	A_2^6	Otros	Ref.
	CCl_4	18,0	0,9	-9,8	0,9		(75)
	CCl_4	9,8	1,7	-10,5	-1,6		(79a)
	DMSO	<u>5,05</u>	<u>0,95</u>	<u>-11,8</u>	<u>0,95</u>		(75)
		A_6^2	A_6^4	A_6^5	A_6^6		
	CCl_4	0,9	0,9	-13,3	18,0		(75)
	EtOH	-1,0	-1,0	-14,7	19,9		(79a)
	CCl_4	-1,6	1,7	-15,0	9,8		(79a)
	DMSO	<u>-0,1</u>	<u>-2,3</u>	<u>-16,8</u>	<u>6,3</u>		(75)
		A_2^2	A_2^4	A_2^5	A_2^6		
		30,2	0,0	-8,9	0,0		(79b)
		14,2	1,8	-7,6	-2,6	CH_3O 53,1	(79a)
	$(CD_3)_2CO$	<u>6,7</u>	<u>2,3</u>	<u>-6,5</u>	<u>2,3</u>	CH_3O 54,8	(80)

.../..

Tabla 19. (cont.)

Compuesto	Notas	A_6^2	A_6^4	A_6^5	A_6^6	Otros	Ref.
		0,0	0,0	-15,5	30,2		(79b)
		-2,6	1,8	-13,1	14,2	CH_3O 53,1	(79a)
	a)	<u>-2,6</u>	<u>1,8</u>	<u>-13,1</u>	<u>8,9</u>		
		A_5^2	A_5^4	A_5^5	A_5^6		
		1,4	1,4	-19,0	1,4		(79b)
		<u>3,1</u>	<u>4,1</u>	<u>-13,3</u>	<u>3,1</u>	CN 117,5	(79a)
		A_4^2	A_4^4	A_4^5	A_4^6		
		0,5	13,0	-1,1	0,5		(79c)
	b)	-0,3	7,6	-0,3	-0,3		

a) Parámetro A_6^6 estimado. Para los demás se utilizan los valores de la 6-metoxipiridina.

b) parámetros calculados en los espectros de XLIVc y XLVc.

Esta relación ha permitido estimar el valor - aproximado de algún parámetro de monosustitución no disponible por comparación con los datos conocidos de sustituyentes con efectos electrónicos semejantes.

Los sustituyentes que causan desapantallamiento por disminución de la densidad electrónica en el carbono directamente enlazado, como -NH_2 , $\text{CH}_3\text{O-}$ o F- , ejercen un efecto más poderoso en la serie bencénica que en la piridinica o pirimidínica. Por ejemplo, el átomo de flúor origina un desapantallamiento de 35 ppm en el flúorbenceno, de 15 ppm en la 2-flúorpiridina y de solamente 4 ppm en la 2-flúorpirimidina, sobre el átomo de carbono directamente enlazado (80). Menos drástico pero igualmente notable es el efecto del grupo amino sobre el carbono directamente enlazado al pasar de la serie bencénica a la heterocíclica. Como se aprecia en la tabla 19, la introducción de un nitrógeno en posición orto con respecto al grupo amino rebaja el parámetro de monosustitución en 8 ppm. El efecto de un segundo nitrógeno es más débil, 5 ppm si entra en posición orto y 3,5 ppm si entra en para. En el caso del grupo metoxilo, que ejerce un desapantallamiento más grande sobre el carbono enlazado directamente, como - corresponde a su mayor electronegatividad, la introducción de un nitrógeno en el anillo en posición orto rebaja el parámetro de monosustitución en 16 ppm. Un segundo nitrógeno en orto provoca un ulterior descenso de 7,5 ppm. Se ha estimado que un segundo nitrógeno en para produciría una disminución de 5,3 ppm en el parámetro correspondiente al carbono enlazado. Esta estimación se ha realizado

en base a la similitud de efectos electrónicos del grupo amino y el grupo metoxilo y permite suplir la ausencia de parámetros de monosustitución publicados para la 6(ó 4)-metoxipirimidina, asignando el valor de 8,9 ppm al parámetro A_6^6 . Para los demás parámetros se han utilizado los valores publicados para la 6-metoxipirimidina sin miedo a incurrir en un error grande, ya que el efecto de la introducción de nitrógenos en el anillo afecta poco a los demás carbonos no enlazados a estos sustituyentes.

En efecto, tanto el grupo amino como el metoxilo poseen la propiedad de ceder carga por efecto conjugativo a las posiciones orto y para del anillo aromático al que se encuentren unidos, lo cual se traduce en un apantallamiento de esos carbonos y la aparición de parámetros de monosustitución negativos para esas posiciones. La influencia sobre la posición meta es muy pequeña. Estos efectos varían poco en las tres clases de núcleos aromáticos considerados. Así, el parámetro de monosustitución en la posición orto respecto a un grupo amino oscila entre -13,3 y -16,8 ppm y desde -9,8 a -11,8 ppm en la para. El efecto en la posición meta está comprendido entre -2,3 y 1,7 ppm.

El grupo ciano apantalla al carbono con el que se enlaza, desapantallando un poco las posiciones orto y para del anillo aromático. Se han utilizado como parámetros de monosustitución para la 5-cianopirimidina los de la 5(ó 3)-cianopiridina, basando esta aproximación en la similitud de los efectos en la serie bencénica y piridínica, que están comprendidos entre 1,4 y 4,1 ppm para las

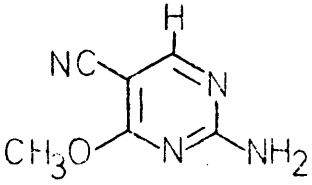
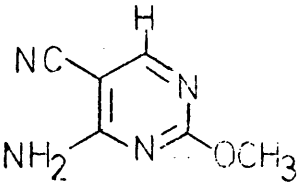
posiciones orto y para, siendo -13,3 el parámetro del carbono directamente enlazado en la piridina frente a -19,0 en el benceno. Debido a la falta de datos de fenilpiridinas y fenilpirimidinas, se han comparado los parámetros de monosustitución del bifenilo con los desplazamientos que provoca el anillo de pirimidina sobre el fenilo en la posición 4 en los compuestos XLIVc y XLVc, utilizando estos valores obtenidos directamente del espectro. Esta aproximación se justifica porque el efecto sobre el carbono directamente enlazado es menor en estos compuestos (7,6 ppm) que en el bifenilo (13,0 ppm), y se ha encontrado una tendencia general a disminuir el parámetro del carbono enlazado al pasar de benceno a pirimidina. Por otra parte, los demás parámetros son poco importantes, estando sus valores comprendidos entre -1,1 y 0,5 ppm.

Utilizando los parámetros de monosustitución subrayados en la tabla 19 y haciendo uso de la relación de aditividad [1] de estos parámetros enunciada, se han calculado los desplazamientos químicos de los carbonos de las cuatro pirimidinas estudiadas. A título de ejemplo se explicita el cálculo del desplazamiento de los C-2 y C-4 de la pirimidina XLIVa :

$$\begin{aligned}\delta^2 &= \delta_o^2 + A_2^2(\text{NH}_2) + A_5^2(\text{CN}) + A_6^2(\text{CH}_3\text{O}) \\ &= 158,4 + 5,0 + 3,1 + (-2,6) = \underline{163,9}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\delta^4 &= \delta_o^4 + A_2^4(\text{NH}_2) + A_5^4(\text{CN}) + A_6^4(\text{CH}_3\text{O}) \\ &= 156,9 + 0,9 + 4,1 + 1,8 = \underline{163,7}\end{aligned}$$

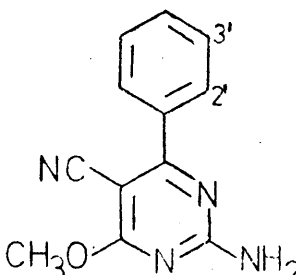
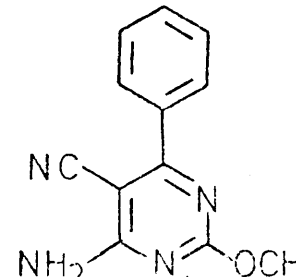
Tabla 20. Comparación entre los desplazamientos químicos de Carbono-13 calculados y observados (en ppm respecto al TMS).

Compuesto	Car- bono	$\delta^{13}\text{C}$ calc.	$\delta^{13}\text{C}$ obs.	Asig- nación	Dif.
 XLIVa	CH ₃ O	54,8	54,2	CH ₃ O	-0,6
	C-5	83,7	82,3	C-5	-0,9
	CN	117,5	115,7	CN	-1,8
	C-4	163,7	163,2(d)	C-4	-0,5
	C-2	163,9	163,9	C-2	0,0
	C-6	169,8	169,3	C-6	-0,5
 XLIVa	CH ₃ O	54,8	55,0	CH ₃ O	0,2
	C-5	85,3	84,1	C-5	-1,2
	CN	117,5	116,1	CN	-1,4
	C-4	161,0	163,8(d)	C-4	2,8
	C-2	168,1	164,8	inc.	-3,3
	C-6	168,6	166,3	inc.	-1,9

Notas : (d) = doblete observado en "off resonance" .

inc. = asignación incierta de esta señal.

Tabla 20. (Cont.)

Compuesto	Car- bono	¹³ C calc.	¹³ C obs.	Asig- nación	Dif.
 XLIVc	CH ₃ O	54,8	54,4	CH ₃ O	-0,4
	C-5	83,4	80,0	C-5	-3,4
	CN	117,5	116,1	CN	-1,4
	C-2'	127,8	128,3	C-2'	0,5
	C-3'	129,0	128,3	C-3'	-0,7
	C-4'	127,8	130,8	C-4'	3,0
	C-1'	141,8	136,3	C-1'	-5,5
	C-2	163,6	163,3	C-2	-0,3
	C-6	169,5	170,4	inc.	0,9
	C-4	171,3	171,2	inc.	-0,1
 XLVc	CH ₃ O	54,8	54,7	CH ₃ O	-0,1
	C-5	85,0	81,2	C-5	-3,8
	CN	117,5	116,5	CN	-1,0
	C-2'	127,8	128,4	C-2'	0,6
	C-3'	129,0	128,4	C-3'	-0,6
	C-4'	127,8	130,9	C-4'	3,1
	C-1'	141,8	136,3	C-1'	-5,5
	C-2	167,8	165,6	inc.	-2,2
	C-6	168,3	166,5	inc.	-1,8
	C-4	168,6	170,5	inc.	1,9

En el espectro del compuesto al que hemos asignado la estructura XLIVa aparece una señal a 163,2 ppm - que se convierte en un doblete en "off resonance", lo cual demuestra que se trata del C-4 de la pirimidina, estando en buena concordancia su desplazamiento químico con el calculado para el C-4 (163,7 ppm). Se observa otra señal a 163,9 ppm, coincidiendo exactamente con el valor calculado para el C-2, pudiendo asignarse inequívocamente a ese carbono-13, ya que las señales de los otros dos carbonos del anillo pirimidínico se encuentran suficientemente alejadas, a 82,3 y 169,3 ppm, y en buena concordancia con los valores calculados para C-5 y C-6 respectivamente.

En las dos páginas precedentes, en la tabla 20, se recogen los desplazamientos químicos observados en los espectros registrados frente a los calculados, y las asignaciones efectuadas en los casos en que ha sido posible hacerlas inequívocamente.

La concordancia entre los desplazamientos químicos observados y los calculados es buena, sobre todo teniendo en cuenta que se han tenido que utilizar algunos parámetros de monosustitución estimados y que se han depreciado los parámetros de pareja, correspondientes a la interacción de cada dos sustituyentes presentes en el anillo, que suelen ser menores de 0,5 ppm, salvo excepciones (75).

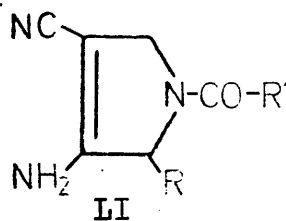
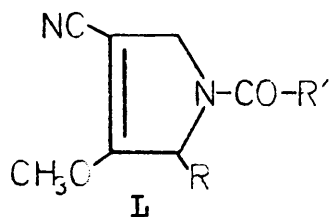
La asignación de las estructuras de 2-amino- y 6-aminopirimidinas a los compuestos sintetizados a partir de cianamida y O-metilisourea, respectivamente, se ha realizado teniendo en cuenta que se obtenga la menor desvia-

ción cuadrática media entre los desplazamientos químicos calculados para aquellas y observados para estos. La asignación de los espectros concuerda con las estructuras atribuidas a estos compuestos y aporta una confirmación de las mismas. Esta asignación se eleva a definitiva a la luz de las pruebas de la estructura de estas pirimidinas que se aducen en los siguientes apartados.

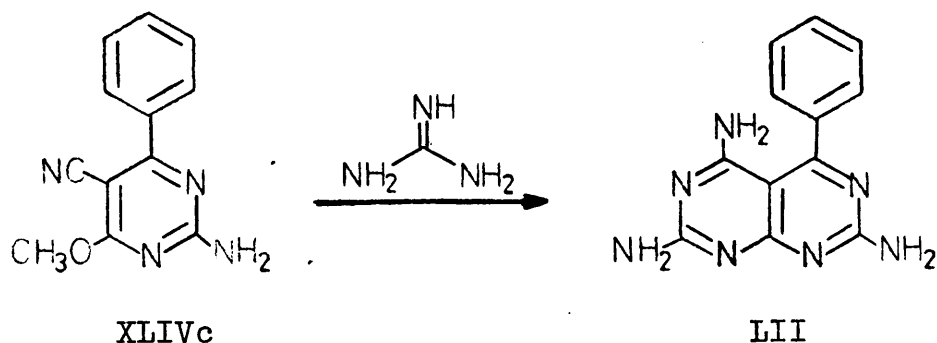
B 3.2 - Ensayos de ciclación con amidinas.

Tal como se ha indicado en los antecedentes bibliográficos, la reacción de 4-amino-5-cianopirimidinas ha permitido a Taylor y col. (13) sintetizar un gran número de pirimido[4,5-d]pirimidinas (XVII) (cf. pag. 19).

Trabajando con pirrolinas, Sheradsky y Southwick (82) han comunicado que el agrupamiento 3-metoxi-4-ciano en los compuestos I no reacciona con formamidina, mientras que el 3-amino-4-ciano presente en LI se cicla con este reactivo a la pirrolo[3,4-d]pirimidina correspondiente. Ambos compuestos reaccionan con guanidina con facilidad.

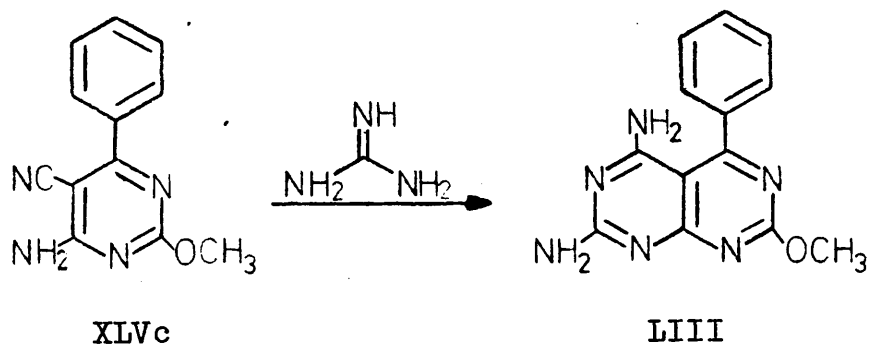


Se ha observado un comportamiento similar en la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc) sintetizada a partir de cianamida. Se ensayó su ciclación con el acetato de formamidina, sintetizado según un procedimiento publicado por Taylor y Ehrhart (83), en propanol anhidro. La reacción no tuvo lugar y se recuperó cuantitativamente la pirimidina inalterada después de 20 horas a reflujo. Esta falta de reactividad está de acuerdo con la hipótesis de que esta pirimidina XLIVc tiene el agrupamiento 5-ciano-6-metoxi.



Se realizó un ensayo de ciclación de la misma pirimidina XLIVc con sulfato de guanidina a reflujo de etanol absoluto, liberando la guanidina con etóxido sódico. En estas condiciones la reacción tuvo lugar, observándose la cristalización en el medio de reacción de un producto que se aisló con el 92,5% de rendimiento y se identificó como la 2,5,7-triamino-4-fenilpirimido [4,5-d]-

pirimidina (LII). Este compuesto no se desarrolla apenas en cromatografía en placa fina en las condiciones habituales y se presenta como una única mancha al emplear disolventes más polares. Recristalizado de DMF muestra un punto de fusión elevado de 353-5 °C. Del microanálisis de combustión se deduce una fórmula empírica de $C_{12}H_{11}N_7$, correspondiente a la estructura LII, y el espectro de masas presenta un pico molecular intenso a m/e 273 u.m., coincidiendo con la masa molecular de LII. Ambos datos son incompatibles con la estructura de 5,7-diamino-4-fenil-2-metoxipirimido[4,5-d]pirimidina (LIII), que sería el producto de ciclación en el caso de que la pirimidina estudiada tuviese la otra estructura posible XLVc.



En el espectro IR de LII no aparece la banda de tensión del grupo ciano de la pirimidina de partida, indicando que se ha visto comprometido en la reacción. Varias bandas de tensión N-H a 3470, 3390, 3300 y 3130 cm^{-1} , junto con bandas de flexión N-H a 1675 y 1620 cm^{-1} , permiten suponer la existencia de más de un grupo amino -

primario. En el espectro de RMN-¹H se observa una banda ancha centrada a $\delta = 6,8$ ppm que integra para 6 protones y desaparece al añadir agua deuterada, que se asigna fácilmente a los tres grupos amino primarios del compuesto - LII. Aparece también un singlete correspondiente a los 5 hidrógenos aromáticos, pero no hay ninguna señal de grupo metoxilo que debería estar presente si el producto de ciclación tuviese la estructura LIII.

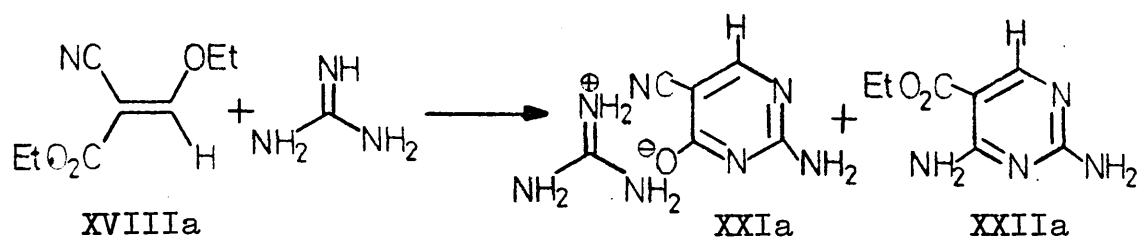
De toda la información reunida sobre el producto de ciclación con guanidina se deduce que posee la estructura de 2,5,7-triamino-4-fenilpirimido[4,5-d]pirimidina (LII), lo cual implica que el producto sintetizado a partir de cianamida es efectivamente la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc), tal como se había adelantado por claridad de exposición.

B 3.3 - Síntesis confirmatoria.

Todos los datos experimentales expuestos hasta ahora abogan por la estructura postulada para la serie de pirimidinas sintetizada con cianamida. Sin embargo, con objeto de obtener una comprobación definitiva por vía química de la estructura de estos compuestos, se programó - una síntesis confirmatoria de un miembro de estas series.

En los antecedentes bibliográficos (cf. pag.21) se ha hecho ya referencia al trabajo publicado en 1970 - por Nishigaki y col. (32) en el que estudian la reacción del etoximetiléncianacetato de etilo con guanidina. Con-

viene resaltar aquí que estos autores obtienen casi exclusivamente como producto de ciclación la 2,6-diamino-5-etoxycarbonilpirimidina (XXIIa) ya descrita previamente - (33, 34).

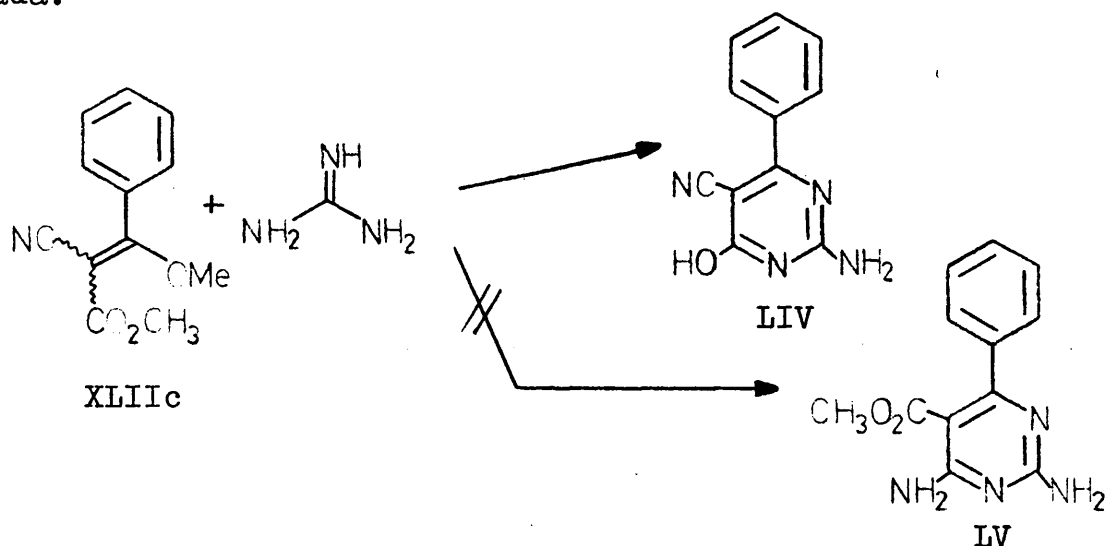


En las distintas condiciones de reacción estudiadas, a temperatura ambiente o en frío, detectan solamente trazas de la sal de guanidinio de la 2-amino-5-ciano-6-hidroxipirimidina (XXIa), excepto cuando emplean cantidades equimoleculares de etoximetilcianacetato de etilo (XVIIIa) y llevan a cabo la ciclación a temperatura ambiente, consiguiendo aislar con un 5,8% de rendimiento - la sal sódica XXIa, de la cual liberan la hidroxipirimidina correspondiente por tratamiento con ácido acético. No se ha encontrado en la bibliografía ninguna descripción - de otras hidroxipirimidinas análogas sustituidas en la posición 4.

La síntesis confirmatoria proyectada transcurre a través de estas 2-amino-5-ciano-6-hidroxipirimidinas del tipo XXIa. Se ensayó la ciclación de etoximetilcianacetato de etilo y guanidina en etanol absoluto para evitar posibles transesterificaciones que complicarían

el aislamiento de los productos. Tras dos horas de reflujo se obtuvo una pirimidina con 47,3% de rendimiento, cuyo p.f., microanálisis de combustión y espectros no dejan lugar a dudas sobre su identidad con la 2,6-diamino-5-etoxycarbonilpirimidina (XXIIa). No fue posible en este único ensayo caracterizar la 2-amino-5-ciano-6-hidroxipirimidina (XXIIa) deseada.

Sin embargo, el tratamiento con guanidina del α -ciano- β -metoxycinamato de metilo en metanol a reflujo condujo con el 53,8% de rendimiento a la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxipirimidina (LIV) buscada, sin que pudiese apreciarse la formación del otro posible producto de ciclación LV. Junto con la hidroxipirimidina LIV se aisló un 34,5% de producto de partida sin reaccionar. Estos dos productos de reacción dan cuenta del empleo del 88,3% del producto de partida, dejando poco margen para la posible formación del otro producto de ciclación LV. La presencia de esta cantidad de producto de partida inalterado parece indicar que el tiempo de reflujo de dos horas empleado es insuficiente y que sería conveniente utilizar tiempos de reflujo más largos o temperatura más elevada.



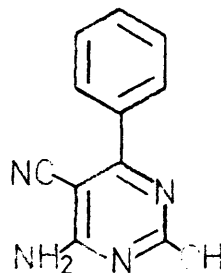
El producto de ciclación LIV muestra un punto de fusión elevado de 340-2 °C con parcial descomposición, como cabe esperar de una estructura con tendencia a fuertes asociaciones intermoleculares en fase sólida. En el espectro IR aparecen bandas de tensión N-H libre y asociado, a 3400f y 3140f cm^{-1} respectivamente, junto con una banda de flexión N-H a 1625f cm^{-1} , compatibles con un grupo amino primario. Se registra también una banda a 1680f cm^{-1} , asignable a un grupo ceto α, β -no saturado, y una banda ancha que puede estar en parte enmascarada por la banda de tensión N-H libre y que llega hasta los 2500 cm^{-1} , permitiendo suponer la presencia de tautomería hidroxipirimidina-pirimidona. La presencia del grupo ciano se detecta por la banda de tensión a 2220 cm^{-1} .

El espectro RMN, registrado en DMSO- d_6 , presenta un multiplete a $\delta = 7,5-8,0$ ppm y que integra exactamente para 7 H, 5 H del fenilo y 2 H del grupo amino, al compararlo con la otra señal del espectro, una banda ancha y redondeada a $\delta = 11,8$ ppm, que integra para un protón, y cuya forma y posición permiten asignarla a un grupo hidroxilo. Tanto la señal del grupo amino como la del hidroxilo se desplazan o desaparecen al registrar nuevamente el espectro después de añadir ácido trifluoracético.

En el espectro de masas de LIV aparece patente el pico molecular a m/e 212 (97%). La formación de los fragmentos más abundantes observados se puede explicar convincentemente en función de las fragmentaciones de la citosina comprobadas (84).

Toda la evidencia experimental y espectroscópi

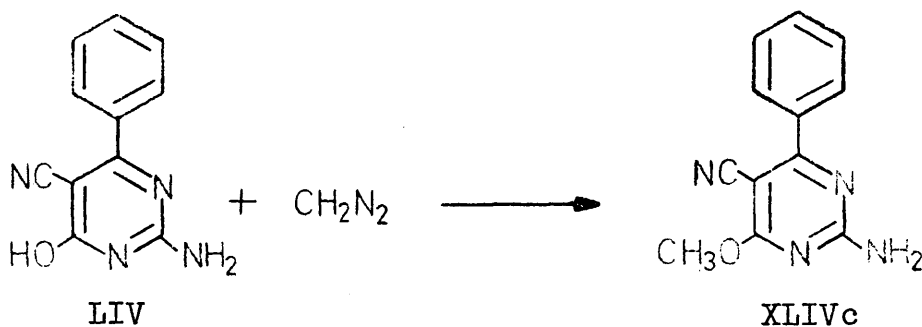
ca permite concluir sin lugar a dudas que el compuesto - L^{IV} posee la estructura de 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxi-pirimidina o la de la pirimidona correspondiente. Pero además se puede señalar aquí que se ha sintetizado también la pirimidina isómera de posición - L^{VI}, 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-hidroxi-pirimidina (o pirimidona), por un procedimiento que se describe en el apartado 3 C 2. Ambas pirimidinas isómeras tienen puntos de fusión próximos pero diferentes, que se rebajan considerablemente en un p.f. mixto. -



L^{VI}

Los espectros IR son similares pero netamente distintos.

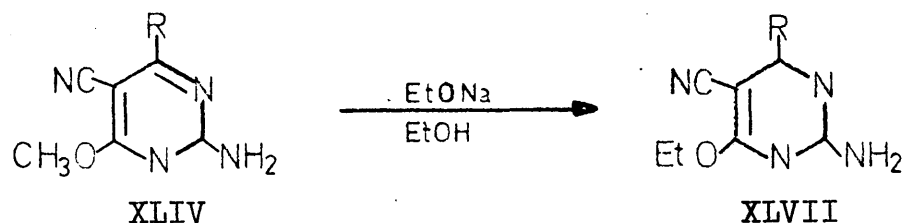
Una vez sintetizado el compuesto L^{IV} y establecida claramente su identidad, se llevó a cabo su metilación para completar la síntesis confirmatoria de la pirimidina XLIVc.



La metilación de LIV se realizó con diazometano, con preferencia a ioduro de metilo o sulfato de dimetilo, para conseguir la alquilación selectiva del grupo hidroxilo sin afectar al grupo amino. La evolución de la metilación se siguió por cromatografía en placa fina, observando la desaparición progresiva del compuesto LIV y la formación de una única mancha nueva idéntica al testigo de la pirimidina XLIVc y de distinto desarrollo que el testigo de XLVc. Para evitar metilaciones secundarias indeseables que complicarían el aislamiento del producto, se interrumpió la adición de diazometano quedando todavía un residuo de producto LIV, que, debido a tener un desarrollo en placa fina mucho menor que el del compuesto XLIVc, se separó fácilmente en una cromatografía en columna, obteniendo la pirimidina XLIVc deseada con un 80,0% de rendimiento. Esta pirimidina XLIVc así obtenida se recristalizó del mismo disolvente que el compuesto obtenido a partir de cianamida, presentando el mismo tipo de cristales prismáticos e idéntico p.f. de 183 °C, que no varía al realizar un p.f. mixto. Los espectros IR del compuesto obtenido por uno y otro procedimiento son totalmente superponibles.

B 3.4 - Correlación de las 2-amino-6-etoxipirimidinas con las 2-amino-6-metoxipirimidinas.

La coherencia interna de la serie de las 2-amino-6-metoxipirimidinas, por lo menos en algunos de sus -



XLIVc R = C₆H₅

XLVIIc R = C₆H₅

XLIVg R = p-Cl-C₆H₄

XLVIIg R = p-Cl-C₆H₄

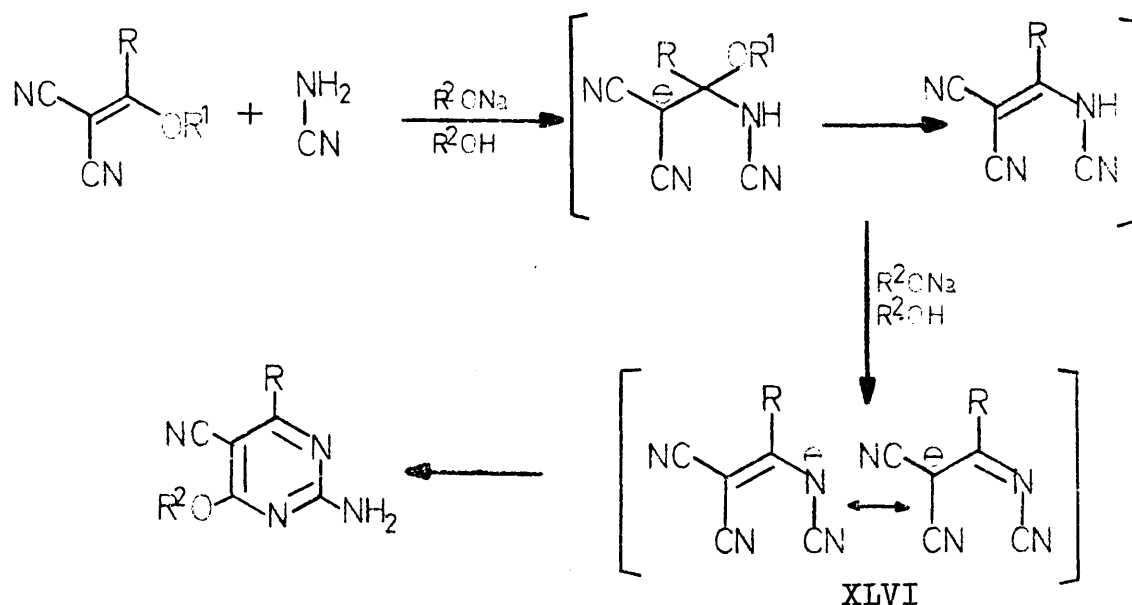
miembros, se ha establecido por varios procedimientos ya expuestos. Con objeto de demostrar que la estructura de las pirimidinas sintetizadas a partir de cianamida en etanol es también de 2-amino-6-etoxipirimidinas, se ha llevado a cabo la correlación de un par de miembros representativos de esta serie con las correspondientes 2-amino-6-metoxipirimidinas de estructura ya comprobada.

Para ello se ha tratado una muestra de la pirimidina XLIVc con una cantidad equimolecular de etóxido sódico en etanol a reflujo, aislando así el compuesto XLVIIc con idéntico desarrollo en placa fina, el mismo punto de fusión que no se rebaja en un p.f. mixto y espectro IR superponible con el del compuesto obtenido a partir de cianamida. La transformación similar de XLIVg en XLVIIg ha presentado análogas características, por lo que se puede concluir que las pirimidinas obtenidas con cianamida en etanol, al menos en los dos casos estudiados, poseen la estructura de 2-amino-6-etoxipirimidinas asignada. Sin pecar de temeridad se podría extender este resultado a toda la serie.

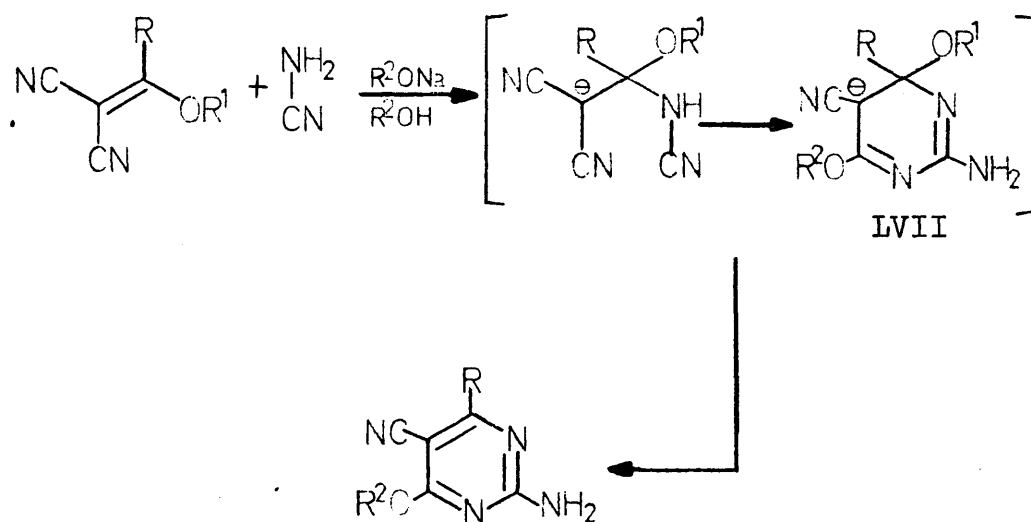
B 4.- INVESTIGACION DE LOS INTERMEDIOS DE REACCION.

La reacción de los α -ciano- β -alcoxiacrilonitri-
los XXXIX y XL con cianamida en medio alcohol/alcóxido sódico para ciclarse a las pirimidinas XLIV, XLVII y XLVIII se podría formular de dos maneras:

1) Postulando un ataque nucleófilo del anión NC-NH^- al -
doble enlace activado de los α -ciano- β -alcoxiacrilonitri-
los, produciéndose una adición nucleófila, seguida de una
eliminación de alcohol o alcóxido, formándose una sal sódica estabilizada por resonancia entre las dos formas canónicas XLVI. El proceso global sería una adición sustituyente, seguida de una reacción ácido-base que extraería el segundo protón unido al nitrógeno en la cianamida. La sal sódica intermedia se ciclaría a continuación a la pirimidina correspondiente.



2) Suponiendo que se produzca una adición nucleófila de NC-NH^- al doble enlace activado de los α -ciano- β -alcocri-
nitrilos, seguida de ciclación a unas dihidropirimi-
dinas intermedias LVII, que finalmente se aromatizarían -
eliminando alcóxido.

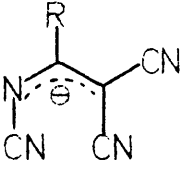
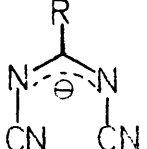


Partiendo de α -ciano- β -etoxicrotononitrilo XLb y tratándolo con una cantidad equimolecular de cianamida y de etóxido sódico en un pequeño volumen de etanol anhidro se observó la formación de precipitado al cabo de una breve agitación a temperatura ambiente. La adición de éter etílico anhidro a la mezcla de reacción completó la precipitación, pudiéndose separar por filtración un sólido al que se asignó la estructura de la sal sódica XLVIb ($\text{R} = \text{CH}_3$), con un rendimiento del 91,9%. Esta sal no fun

de por debajo de 350 °C, tomando una coloración marrón a partir de 270 °C. El microanálisis de combustión de este producto sin ulterior purificación se parece al calculado para la sal sódica, $C_6H_3N_4Na$, pero no es concluyente. El espectro IR de esta sal sódica muestra como aspecto notable la presencia de varias bandas en la región de vibración de tensión del nitrilo, a 2230m, 2210f, 2190m y 2140 mf cm^{-1} , y una banda ancha y fuerte de tensión C=C, C=N centrada a 1530 cm^{-1} .

Las propiedades físicas observadas para este compuesto están en buena concordancia con las comunicadas por Allenstein y Fuchs (47) para unas sales de estructura parecida del tipo XXIX y XXXV. Se recogen aquí para fácil comparación las bandas de IR observadas por estos autores:

Tabla 21. Espectros IR de XXIX y XXXV.

	R	tensión C N		C=C, C=N	
 XXIX	C_2H_5O	2245f	2210mf	2170mf	1530mf
	NH_2	2225f	2195mf	2160mf	1505mf
	CH_3NH	-	2207mf	2160mf	1539mf
	$(CH_3)_2N$	2212f	2170mf	2145mf	1572f
 XXXV	C_2H_5O	2210d	2185f	2130d	1513mf

Se puede resaltar la buena concordancia de la posición de estas bandas con las observadas en el compues

to XLVIb sintetizado en este trabajo.

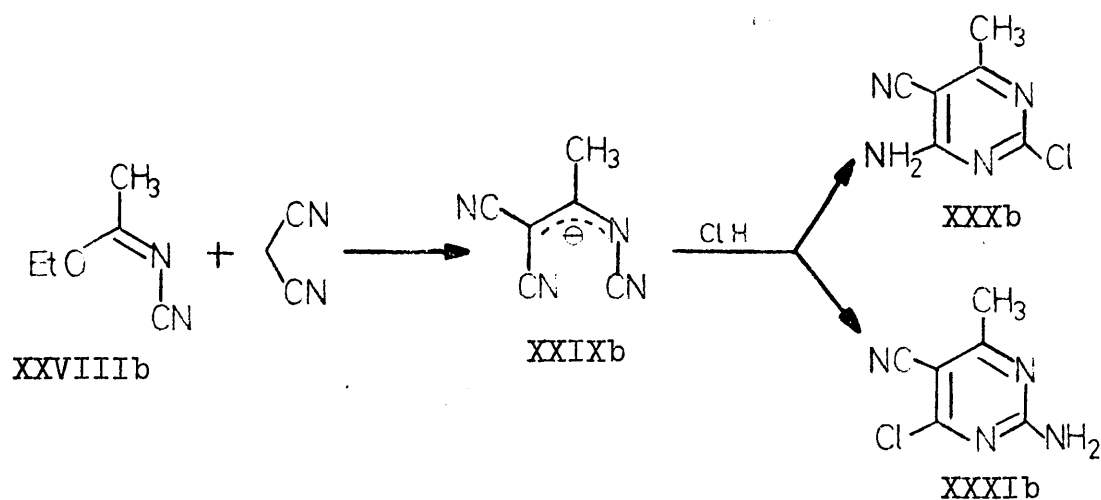
Allenstein y Fuchs (47) han realizado un estudio muy completo de estos compuestos, del cual interesa destacar algunos aspectos. Estas sales sódicas no funden por debajo de 360 °C y obscurecen antes de esta temperatura. Al tratarlas con cantidades equivalentes de ácido clorhídrico a 0 °C para obtener el ácido libre descomponen. Esto puede explicar las dificultades encontradas en la presente síntesis de pirimidinas para aislar otros productos secundarios mediante extracciones a distintos valores de pH. Sin embargo, Allenstein y Fuchs han podido aislar los ácidos libres sometiendo a intercambio iónico disoluciones acuosas de las sales sódicas y han determinado los valores de pKa de estos ácidos, encontrando para los correspondientes a las sales XXIX, con los sustituyentes indicados en la tabla 21, valores de pKa comprendidos entre 2,63 y 2,83, que los caracterizan como ácidos medios, de acidez comparable a la del ácido cloroacético. Esta medida cuantitativa confirma la suposición realizada en otra parte de este trabajo de que un equivalente de alcóxido sódico se emplea en la formación de la sal sódica intermedia XLVI y que es necesario un exceso de alcóxido sódico para llevar a cabo la ciclación a pirimidina.

Estas alusiones a otras sales sódicas análogas a la XLVIb, aislada en este trabajo, que muestran propiedades parecidas, hacen plausible la estructura asignada a este compuesto. Pero una demostración rigurosa de su identidad y de la presencia de otras sales sódicas similares del tipo XLVI como intermedios en la síntesis de piri

midinas se ha llevado a cabo mediante la realización de varias pruebas cruzadas.

En primer lugar, sometiendo a la sal sódica XLVIb a las condiciones de reacción para la síntesis de pirimidinas en metanol se obtiene la pirimidina XLIVb correspondiente, lo cual corrobora que esta sal sódica es un intermedio en la reacción.

Como ya se ha indicado en los antecedentes bibliográficos (cf. pag. 25), se ha encontrado un precedente de este tipo de sales sódicas XXIX en que R es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En una sucinta comunicación de Kristinsson en 1974 se expone la síntesis de una sal sódica idéntica a XLVIb a partir de N-cianoacetimidato de etilo y malononitrilo, pero no se aduce ninguna prueba de la estructura de esta sal ni ningún dato sobre ella.



Kristinsson suspende la sal XXIXb en éter etílico anhidro y pasa a través de la suspensión ClH seco, - con lo que obtiene solamente una de las dos cloropirimidinas posibles, la 2-cloropirimidina XXXb, de p.f. 254 °C, cuya estructura establece mediante su transformación en la 6-amino-5-ciano-2-etiltio-4-metilpirimidina ya descrita (19).

Sometiendo a un tratamiento similar a la sal sódica XLVIb aislada a partir de cianamida, se ha obtenido con un rendimiento del 81% una cloropirimidina de p.f. 252-3 °C cuyo espectro IR se adapta a la estructura - XXXb, por lo que se ha concluido que se trata del mismo - compuesto descrito por Kristinsson. Por consiguiente, ya que la pirimidina XXXb se obtiene también a través de la sal sódica intermedia XLVIb sintetizada a partir de cianamida, esta sal sódica debe ser idéntica a la XXIXb sintetizada con N-cianoacetimidato de etilo, y la única posibilidad de que pueda obtenerse una misma sal intermedia empleando estos productos de partida distintos es que esta sal posea la estructura asignada.

De ser correcta la conclusión obtenida de esta prueba cruzada, debería verificarse también la prueba contraria, es decir, partiendo de los reactivos utilizados - por Kristinsson (49), pero sometiénolos a las condiciones de reacción en medio básico utilizadas en este trabajo, debería llegarse a las 2-aminopirimidinas XLIV descritas aquí por primera vez.

Se sintetizaron los N-cianoimidatos de alquilo XLIIIa-c y se trataron con cantidades equimoleculares de malononitrilo y doble cantidad molar de metóxido sódico -

en metanol a reflujo, obteniendo las pirimidinas XLIVa-c con puntos de fusión idénticos a los que presentan las obtenidas con cianamida, que no se rebajan en un p.f. mixto. Los espectros IR de ambas series de compuestos son superponibles.

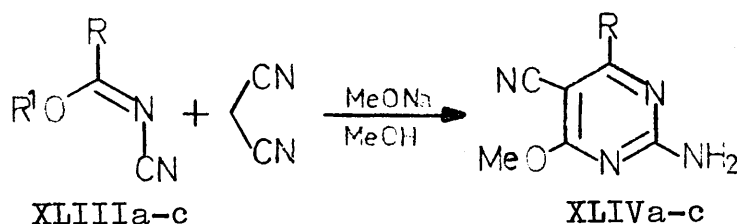


Tabla 22. 2-aminopirimidinas a partir de N-cianoimidatos.

Compuesto	R	R ₁	p.f. °C	Rdto. %
XLIVa	H	C ₂ H ₅	207-8	16,8
XLIVb	CH ₃	C ₂ H ₅	254-5	20,1
XLIVc	C ₆ H ₅	CH ₃	183	18,5

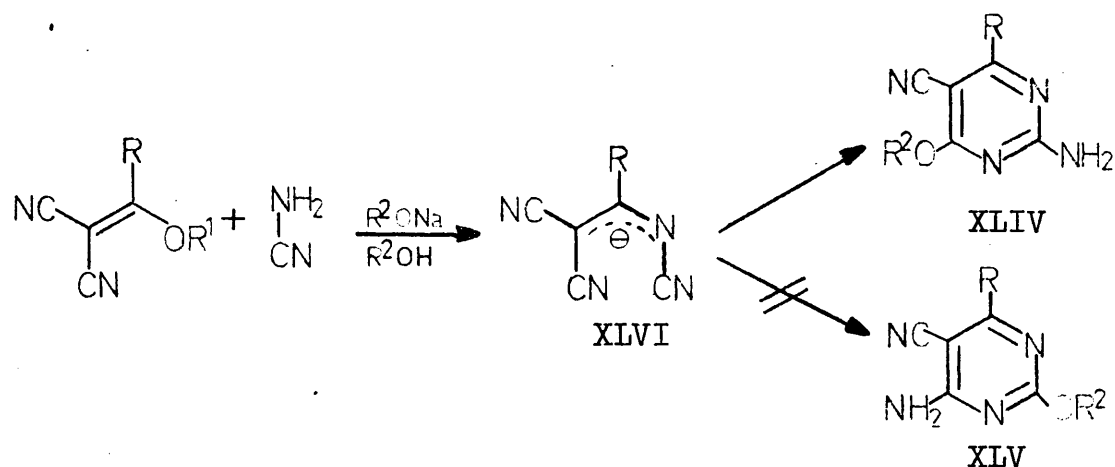
En los tres casos estudiados se han obtenido - 2-aminopirimidinas XLIV con rendimientos en conjunto inferiores a los alcanzados partiendo de cianamida, no siendo detectada la formación de ninguno de sus isómeros de posición. Esta nueva prueba cruzada termina de confirmar la identidad de la sal sódica intermedia XLVI ó XXIX, al mismo tiempo que muestra que los N-cianoimidatos de alquilo y el malononitrilo son productos de partida idóneos para la síntesis de algunas de las 2-aminopirimidinas objeto -

de este trabajo. Además se generaliza la utilidad de estos N-cianoimidatos de alquilo XLIII para la síntesis de 2-aminopirimidinas a los casos en que $R = H, C_6H_5$, dado - que Kristinsson solamente ha estudiado la formación de 2-cloropirimidinas XXX a partir de N-cianoimidatos en que $R = \text{alquilo}$.

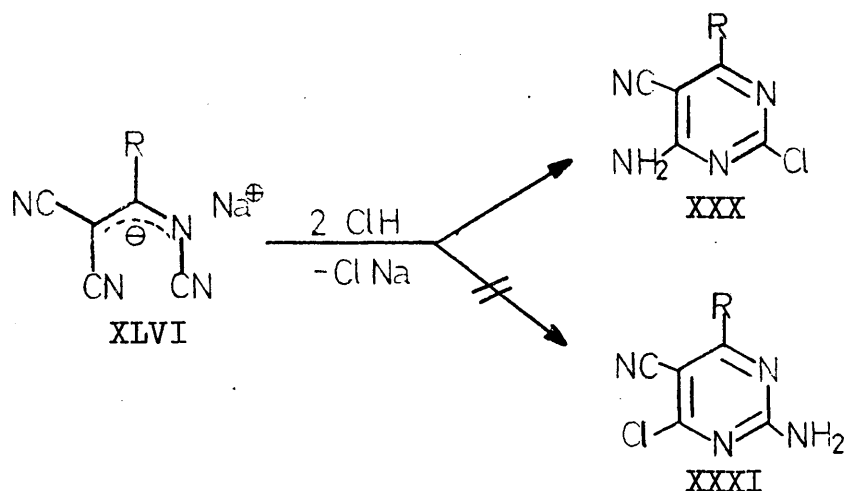
Otro resultado interesante de este estudio es la observación de que la sal sódica intermedia se forma - muy rápidamente incluso a temperatura ambiente, de lo que se deduce que el proceso de ciclación a pirimidina es el que demanda el tiempo relativamente largo necesario para que ésta se produzca.

B 5.- REGIOESPECIFICIDAD.

En las reacciones estudiadas de α -cian- β -alcoxiacrilonitrilos con cianamida en medio alcohol/alcóxido sódico se forma con total regioespecificidad una de las dos pirimidinas posibles teóricamente.



En todos los casos estudiados solamente se forman las pirimidinas XLIV resultantes del ataque del alcóxido del medio a uno de los dos nitrilos unidos al carbono en la sal sódica intermedia XLVI. Esta regioespecificidad en medio básico se mantiene invariable al alterar la naturaleza del grupo R, habiéndose estudiado los compuestos en que R es H, CH_3 , C_6H_5 y distintos grupos arilo. También se ha demostrado en un par de casos que esta regioespecificidad no cambia al realizar la reacción en etanol/etóxido sódico.



Sin embargo, al tratar la sal sódica XLVIb (R = CH₃) suspendida en éter etílico con ClH seco, se ha obtenido únicamente la 2-cloropirimidina XXXb, lo que indica que en medio ácido anhidro se ataca exclusivamente el nitrilo unido al nitrógeno. Es decir, hay regioespecificidad, pero de signo opuesto a la encontrada en medio básico. Tal como se indicó en la tabla 3 (cf. pag. 26), Kristinsson (49) ha observado también la formación exclusiva de 2-cloropirimidinas XXX partiendo de sales XLVI con otros grupos alquilo diferentes.

Estos resultados parecen razonables. Se puede admitir que en medio básico, en el que la sal sódica intermedia XLVI está en forma de anión, se observe una regioespecificidad diferente de la encontrada en presencia de la fuerte acidez de ClH anhidro, donde la sal se transformará en el ácido libre. En ambos casos la distribución de densidad electrónica en el intermedio será probablemente diferente. El conocimiento de esta distribución de densidad electrónica podría ayudar a explicar la orientación, por lo menos desde el enfoque de la aproximación de los reactivos. En medio básico cabe esperar para el

híbrido de resonancia de la sal XLVI una mayor contribución de la forma canónica en que el nitrógeno soporta una carga negativa, debido a que tiene una mayor facilidad - que el carbono para acomodarla. La parcial delocalización de esta carga negativa del nitrógeno en el nitrilo - contiguo puede hacer a éste menos atacable por nucleófilos, de acuerdo con los resultados encontrados.

En medio ácido cabe suponer que el ClH anhidro produzca la protonación en el nitrógeno de un nitrilo, - que se vería a continuación atacado nucleofílicamente por el anión cloruro, con la posible formación de un iminocloruro intermedio, acentuándose así las diferencias con la ciclación en medio básico. Pero la interpretación de la regioespecificidad observada se complica por el desconocimiento actual del mecanismo de ciclación. En las investigaciones realizadas sobre la ciclación de α,ω -dinitrilos en medio alcohol/alcóxido sódico no se ha establecido todavía si la ciclación tiene lugar a través de un intermedio de tipo iminoéter o si el ataque nucleófilo del alcóxido del medio al nitrilo en α se produce de modo concertado con el ataque del N de éste al ω -nitrilo.

En los casos reseñados en la tabla 3 en que se ha estudiado la ciclación en medio ácido de sales sódicas XXIX donde R representa un grupo unido mediante un heteroátomo, la regioespecificidad no es uniforme. Probablemente la orientación se complica con la distinta tendencia a la protonación de los heteroátomos, ya que todos poseen - pares electrónicos libres.

3 C.- SINTESIS DE CIANOHIIDROXIPIRIMIDINAS.

C 1.- OBTENCION DE 5-CIANOURACILOS.

La síntesis de 5-cianouracilos se ha realizado en dos etapas, que se exponen a continuación con el siguiente orden:

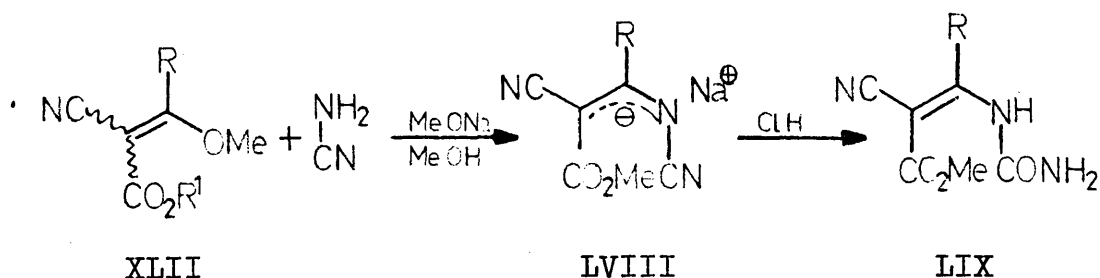
C 1.1 - Obtención de α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo.

C 1.2 - Obtención de 5-cianouracilos.

C 1.1 - Obtención de α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo.

Se ha ensayado la reacción de cantidades equimoleculares de α -ciano- β -metoxycinamato de metilo (XLIIc) y cianamida con doble cantidad molar de metóxido sódico - en metanol anhidro a reflujo, que podría conducir a la hidroxipirimidina correspondiente. Al diluir con agua la mezcla de reacción después de mantenerla seis horas a reflujo se obtuvo una disolución clara. Su acidulación con ácido clorhídrico al 10%, que liberaría la posible hidroxipirimidina de su previsible forma salina soluble en medio básico, dió origen a un abundante precipitado blanco cristalino que se separó por filtración. En las aguas madres se formó lentamente una cantidad parecida de precipitado, que se filtró al cabo de unas horas. Ambos produc-

tos presentaron el mismo desarrollo en cromatografía en placa fina y su recrystalización por separado condujo a compuestos de p.f. 168-9 °C y espectros IR superponibles, de lo que se dedujo su identidad. El examen de sus datos espectroscópicos, junto con otros ensayos realizados, ha permitido asignarle la estructura LIXc.



XLII	c	f	j	LVIII, LIX	c	f
R	C ₆ H ₅	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄		R	C ₆ H ₅	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄
R ¹	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅			

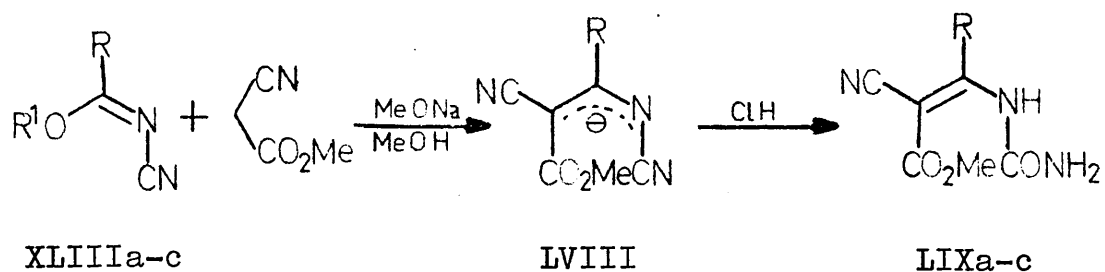
Al someter al compuesto XLIIj a un tratamiento similar se ha obtenido el producto LIXf, observándose la total transesterificación de grupo éster etílico a éster metílico.

Una muestra de la reacción de XLII f con cianamida en medio metanol/metóxido mostró una única mancha de R_f = 0,07 en cromatografía en placa fina desarrollada con acetato de etilo, mientras que el extracto clorofórmico - de una alícuota acidulada contenía solo un compuesto de R_f = 0,32 en el mismo desarrollante, indicando que este -

producto se obtenía a partir del primero al acidular. Para comprobarlo, la mezcla de reacción se dividió en dos - porciones tras mantenerla durante 20 horas a reflujo. La acidulación de una de ellas condujo al compuesto LIXf. La otra porción se concentró a sequedad, obteniendo un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo un producto blanco cristalino de $R_f = 0,07$, que se identificó como la sal sódica intermedia LVIIIIf. La acidulación de una parte de esta sal condujo cuantitativamente al compuesto LIXf, lo cual demuestra que esta sal - es su precursor y que la reacción de hidrólisis del nitrilo unido al nitrógeno para formar una amida, un ureido-derivado en este caso, tiene lugar a temperatura ambiente. La sal LVIIIIf funde con descomposición sobre 250°C y se observa desprendimiento de gases a partir de 200°C . El espectro IR no muestra ninguna banda de tensión N-H y presenta una banda de tensión $\text{C}\equiv\text{N}$ muy fuerte y ancha a 2170 cm^{-1} , con un hombro a 2200 cm^{-1} , análoga a las encontradas en otras sales similares (47) (cf. pag. 84).

Se dispone de un precedente de estas sales - LVIII y de los compuestos LIX en la comunicación de Kristinsson (49) ya citada (cf. pag. 27). Partiendo de N-cianoimidatos de alquilo y cianacetato de etilo, este autor obtuvo compuestos XXXIII análogos en los que $\text{R} = \text{CH}_3$, - $n\text{-C}_4\text{H}_9$ y CH_3S , pero no aporta sus datos físicos ni espectroscópicos.

Se han tratado los N-cianoimidatos de alquilo XLIIIIa-c con cianacetato de metilo y metóxido sódico en estequiometría 1:1:1, obteniendo los α -ciano- β -ureido-



XLIIII	a	b	c	LIX	a	b	c
R	H	CH ₃	C ₆ H ₅	R	H	CH ₃	C ₆ H ₅
R ¹	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃				

acrilatos de metilo LIXa-c, siendo el LIXc idéntico al sintetizado previamente a partir de cianamida. En la tabla 23 se recogen los puntos de fusión y rendimientos de los compuestos LIX obtenidos por ambos procedimientos.

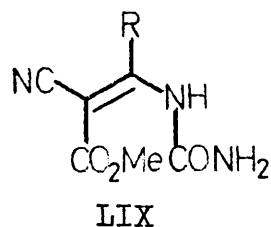


Tabla 23. α-ciano-β-ureidoacrilatos de metilo.

Compuesto	R	p.f. °C	Rdto. %
LIXa	H	217-9	41,4
LIXb	CH ₃	193-5	43,1
LIXc	C ₆ H ₅	168-9	72,4
LIXf	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	179-81	81,4

Tabla 24. Espectros IR de α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo (LIX).

Compuesto	R	tensión N-H	C \equiv N	tensión C=O	fl.N-H
LIXa	H	3360f 3270f	3190f 2240f	1740f 1690f	1610f
LIXb	CH ₃	3400f 3280m	3210f 2220f	1730f 1680f	1635m
LIXc	C ₆ H ₅	3390f 3280f	3220f 2230f	1730f 1690f	1630m
LIXf	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3450f 3300m	3200m 2210f	1730m 1690f	1600f

Tabla 25. Espectros RMN-¹H de α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo (LIX).

Compuesto	-NH-	H arom.	NH ₂	CH ₃ O	CH ₃
LIXb	11,16 (s)	-	7,45 (s)	3,78 (s)	2,65 (s)
LIXc	10,91 (s)	7,50 (s)	7,30 (s)	3,83 (s)	-
LIXf	10,70 (s)	6,95-7,53 (c)	7,25 (s)	3,80(s) 3,83(s)	-

La estructura asignada a estos compuestos está sustentada por sus datos espectroscópicos. Los espectros IR de todos los miembros de esta serie muestran las mismas bandas características indicadas en la tabla 24. Todos ellos presentan bandas de tensión N-H, algunas de ellas con hombros o desdobladas, acompañadas de las correspondientes bandas de flexión N-H. También es visible en todos los casos una banda de tensión C=N. La frecuencia de la banda de tensión C=O a $1730-40\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la tabulada para esteroides α,β -insaturados, mientras que la otra banda de tensión C=O a $1680-90\text{ cm}^{-1}$ se asigna a derivados de la urea.

Los tres espectros de RMN- ^1H registrados en DMSO- d_6 recogidos en la tabla 25 presentan una buena correlación entre sí y con las estructuras LIX que los originan. Además de las señales específicas de cada compuesto, muestran todos ellos un agudo singlete de grupo metoxilo sobre $\delta = 3,80$. Exhiben también una señal redondeada entre $\delta = 7,25$ y $\delta = 7,45$ ppm que integra para 2 H y otra entre $\delta = 10,70$ y $\delta = 11,16$ ppm correspondiente a 1 H, que desaparecen al registrar nuevamente el espectro después de la adición de agua deuterada y que se pueden atribuir a los grupos amino primario y secundario de estos compuestos.

Los espectros de masas de los compuestos LIX - registrados muestran fragmentaciones consistentes con la estructura, siendo en todos ellos el fragmento (M^+-74) el pico base del espectro, siguiéndole en abundancia el pico (M^+-43). En todos ellos es visible el pico molecular con una abundancia relativa del orden del 20%.

C 1.2 - Obtención de 5-cianouracilos.

Los α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo LIXb y LIXc se disuelven con facilidad a temperatura ambiente en una disolución acuosa 2 N de sosa. Al acidular estas disoluciones se forman en ambos casos precipitados cristallinos que se identifican como los correspondientes 5-cianouracilos XXVb y XXVc recogidos en la tabla 26.

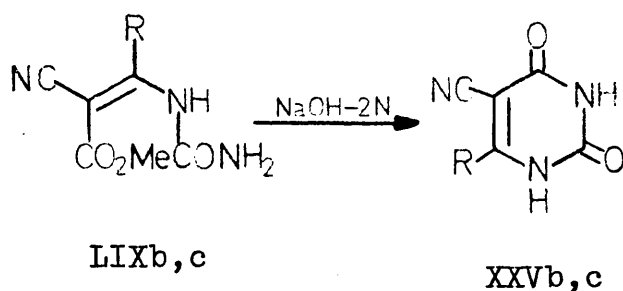


Tabla 26. 5-cianouracilos.

Compuesto	R	p.f. °C	Rdto. %
XXVb	CH ₃	ca. 285(d.)	41,0
XXVc	C ₆ H ₅	296-8	80,2

En el caso del 5-ciano-6-feniluracilo (XXVc) - se comprobó que se forma también por calefacción del compuesto LIXc, como cabría esperar. Ambos uracilos han sido descritos recientemente (35, 49) (cf. pag. 22-3, 28). Ante la imprecisión de los puntos de fusión publicados para estos uracilos, se ha comprobado su estructura por métodos espectroscópicos.

El espectro IR de ambos uracilos muestra una banda ancha y fuerte entre 3300 y 2500 cm⁻¹, con máximos

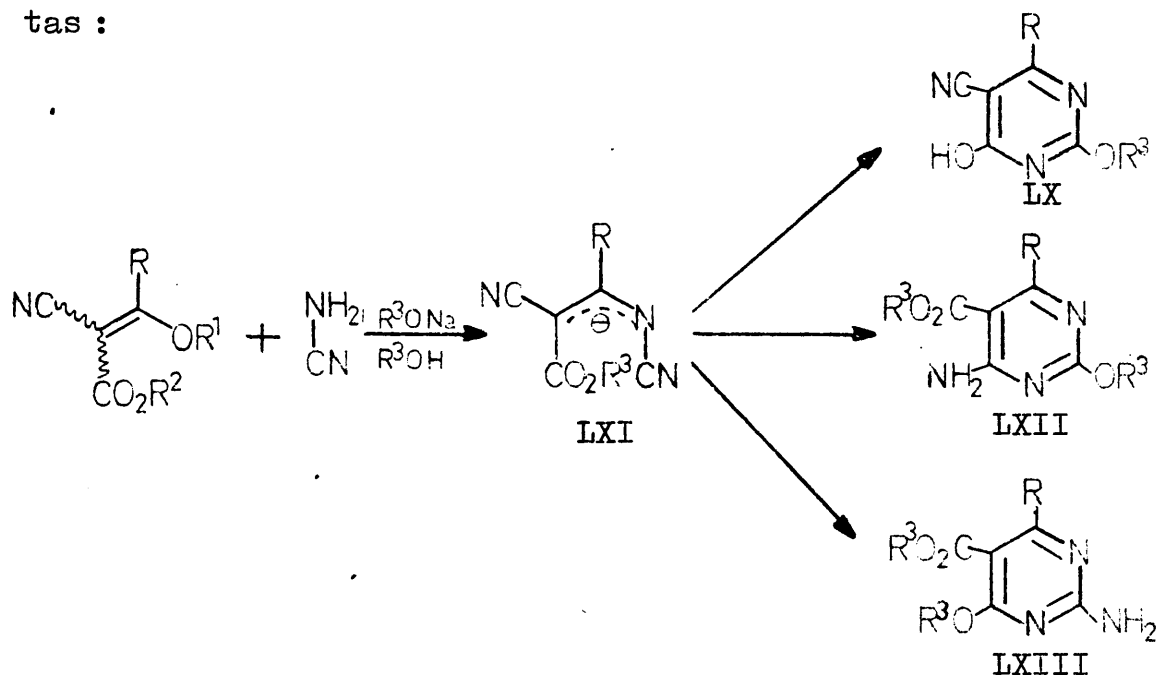
a 3200, 3050 y 2850 cm^{-1} en XXVb y a 3100, 3000 y 2800 - en XXVc, junto con bandas de tensión C=O a 1740f y 1680f cm^{-1} en XXVb y a 1720f y 1670f cm^{-1} en XXVc, que sugieren la presencia de tautomería dihidroxipirimidina - pirimidindiona en estos compuestos. Ambos presentan banda de tensión C=N a 2240m (XXVb) y a 2230m (XXVc) y bandas de tensión C=C, C=N a 1600m y 1520m y a 1590m, 1560m y 1510 cm^{-1} respectivamente.

El espectro RMN- ^1H en DMSO- d_6 muestra en el compuesto XXVc una señal redondeada a $\delta = 11,90$ ppm que integra para dos protones y desaparece al añadir agua deuterada, assignable a los protones imídicos o hidroxílicos, - junto con un singlete a $\delta = 7,70$ que integra para los 5 H del grupo fenilo. En el compuesto XXVb se observa una señal redondeada a $\delta = 11,77$ ppm que integra para 2 H y que se escinde en dos señales netamente separadas a $\delta = 11,60$ y 11,37 ppm al añadir ácido trifluoracético, y un singlete a $\delta = 2,30$ ppm que integra para los tres protones del grupo metilo.

En el espectro de masas de XXVc aparece el pico molecular a m/e 213 como el de mayor abundancia relativa. El pico a m/e 170 (26%) se puede originar por eliminación de CNOH desde el pico molecular mediante retro-Diels-Alder, y el pico a m/e 185 (30%) por pérdida de CO. El ión a m/e 104 (84%), segundo en abundancia, corresponde seguramente a $\text{C}_6\text{H}_5\text{CNH}$, observándose también el ión C_6H_5 a m/e 77 (20%). Esta interpretación de los fragmentos más importantes encuentra respaldo en la asignación de los espectros de masas de 6-feniluracilos (70).

C 2.- OBTENCION DE 5-CIANO-6-HIDROXIPIRIMIDINAS.

En la reacción de α -ciano- β -alcoxiacrilatos de alquilo y cianamida en medio alcohol/alcóxido sódico se podrían formar en principio hasta tres pirimidinas distintas :



La posible mezcla de compuestos podría complicarse aun más por la presencia en las alcoxycarbonilaminopirimidinas LXII y LXIII de productos de transesterificación distintos, en el caso de que R^2 y R^3 sean grupos alquilo diferentes, aunque seguramente la transesterificación sería completa y los productos contendrían únicamente R^3 . Los antecedentes bibliográficos conocidos permitirían esperar la formación exclusiva o preferente de la 5-cianohidroxipirimidina LX deseada (3) (cf. pag. 12).

Al comprobar la ausencia apreciable de cicla-

ción de la sal intermedia LVIII tras tiempos de reflujo de hasta 20 horas al llevar a cabo la reacción de α -ciano- β -metoxycinamatos de alquilo (XLII) con cianamida y metóxido sódico en metanol, se ensayaron condiciones más energéticas, utilizando alcoholes de punto de ebullición más elevado y manteniendo la mezcla de reacción a reflujo ininterrumpido hasta observar alguna alteración.

Se ensayó la reacción de cantidades equimoleculares de α -ciano- β -metoxi-p-metoxycinamato de metilo (XLIIIf) y cianamida con doble cantidad molar de propóxido sódico en propanol anhidro a reflujo. Paralelamente se procedió al tratamiento de XLIIIf y cianamida con etóxido sódico a la misma estequiometría en etanol absoluto a reflujo. Por cromatografía en placa fina se observó la aparición progresiva de un compuesto nuevo, acompañado de la sal sódica intermedia LXI transesterificada. El extracto clorofórmico de una alícuota acidulada mostraba en placa fina la mancha de este nuevo compuesto junto con la correspondiente al α -ciano- β -ureido-p-metoxycinamato de alquilo (XLIXf) procedente de la hidrólisis ácida de la sal intermedia LXI no ciclada.

Dado que el R_f del nuevo compuesto era intermedio entre el de la sal LXI y su producto de hidrólisis ácida, la comparación de la intensidad relativa de las manchas correspondientes al nuevo producto y al resultante de la hidrólisis de la sal intermedia todavía sin reaccionar proporcionó un método cualitativo idóneo para seguir el progreso de la reacción. Este avance fue más rápido en la reacción realizada en propanol, que se comple-

tó al cabo de seis días de reflujo, apareciendo el nuevo producto como único en placa fina, solamente acompañado - de alguna tenue mancha de impureza coloreada. La reacción en etanol mostró todavía producto de hidrólisis al acidular. Se interrumpió el reflujo, cristalizando un sólido en ambas mezclas de reacción al enfriarse a temperatura ambiente. La solubilidad de estos sólidos en agua junto con la determinación de las propiedades físicas y espectroscópicas de sendas muestras recristalizadas de etanol y metanol, respectivamente, permitió identificarlos como las sales sódicas de las 2-alcoxi-5-ciano-6-hidroxipirimidinas correspondientes LXa y LXb. Estas sales se disolvieron en agua y se precipitaron con ácido clorhídrico las 5-ciano-6-hidroxipirimidinas buscadas. De las aguas madres procedentes de la filtración de la mezcla de reacción realizada en propanol se obtuvo, al concentrarlas, - echarlas sobre agua y acidular, una cantidad adicional de la 5-ciano-6-hidroxipirimidina LXa correspondiente. El tratamiento análogo de las aguas madres de la reacción - llevada a cabo en etanol suministró el α -ciano- β -ureidoacrilato de etilo análogo a LIXf impurificado por la 5-ciano-6-hidroxipirimidina LXb.

No se ha observado la formación de ninguna de las dos alcoxicarbonilaminopirimidinas LXII y LXIII que podrían originarse en la reacción.

La demostración de la estructura de las ciano-hidroxipirimidinas LX obtenidas, recogidas en la tabla 27, ha sido sencilla, al no verse complicada por la presencia de isomería de posición. En la ciclación a cianohidroxipirimidina LX se obtuvo el producto LXa.

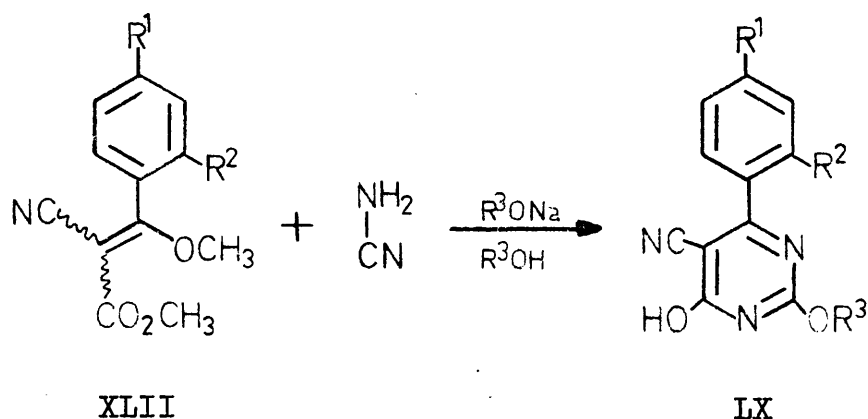


Tabla 27. 5-ciano-6-hidroxipirimidinas.

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	p.f. °C	Rdto. %
LXa	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	229-30	88,0
LXb	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	231-2	54,3
LXc	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	179-80	67,2

pirimidinas solo es posible la formación de las 5-ciano-6-hidroxipirimidinas LX. Ante los largos tiempos de reflujo necesarios para sintetizar las 5-ciano-6-hidroxipirimidinas (LX) de la tabla 27, se ha desistido de aplicar la reacción a más productos de partida, una vez comprobado que las hidroxipirimidinas buscadas se obtienen con buenos rendimientos. Probablemente acortaría los tiempos de reacción y daría buenos rendimientos la realización de estas reacciones a presión y temperatura mayores en tubo cerrado o autoclave, dada la buena estabilidad térmica de los reactivos y los productos.

Las bandas más características de los espectros IR, recogidas en la tabla 28, se adaptan a la estructura asignada. Todos los compuestos presentan una banda muy ancha desde 3150 a 2400(m) cm^{-1} , que, junto con la banda de tensión C=O a 1660-1670(f) cm^{-1} , permite suponer la presencia de una tautomería hidroxipirimidina - pirimidona en estos productos. La banda de tensión de nitrilo a 2220-30(m) cm^{-1} no deja lugar a dudas de que uno de los dos grupos ciano presentes en los reactivos no se ha visto comprometido en la ciclación.

Los espectros de RMN- ^1H , realizados en DMSO- d_6 y recogidos en la tabla 29, confirman la identidad de los grupos alcóxilo que forman parte de las hidroxipirimidinas LX. Aparte de las señales debidas a estos grupos y al anillo bencénico y sus sustituyentes, se observa en el caso del compuesto LXc la presencia de un singlete ancho y redondeado a $\delta = 10,77$ ppm que integra para un protón y desaparece al añadir ácido trifluoracético, que se ha asignado a un protón hidroxílico o amídico, seguramente este último, puesto que en disolventes polares está favorecida la forma pirimidona, que se solvata mejor.

Los espectros de masas muestran en todos los casos el pico molecular a la m/e esperada. Las fragmentaciones observadas se pueden relacionar bien con la estructura ayudándose de la bibliografía disponible.

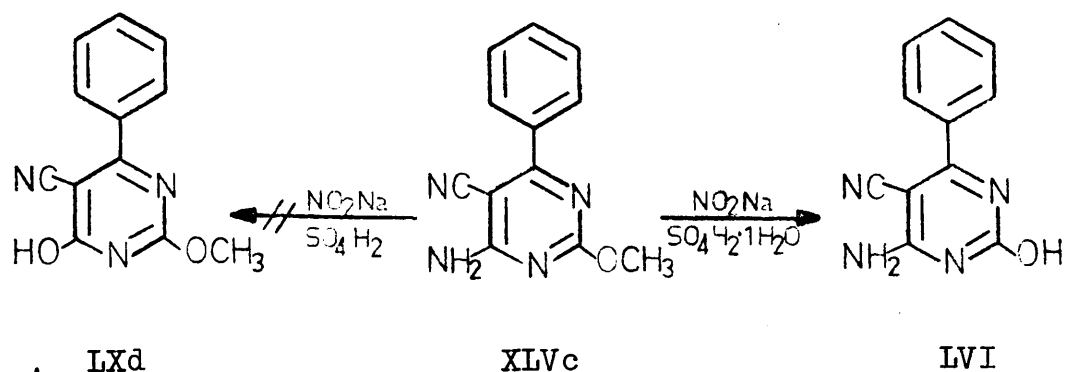
Con anterioridad a la consecución de esta síntesis de 5-ciano-6-hidroxipirimidinas, ante la ausencia inicial de ciclación, se intentó sintetizar la 5-ciano-4-fenil-6-hidroxi-2-metoxipirimidina (LXd) por otra vía con

Tabla 28. Espectros IR de hidroxipirimidinas.

Compuesto	Tens. O-H, N-H	C≡N	C=O	tens. C=C, C=N
LXa	3150-2400(m)	2220m	1660f	1580f 1540f 1510m
LXb	3150-2400(m)	2220m	1660f	1580f 1540f 1510m
LXc	3200-2400(m)	2230m	1670f	1580f 1540f -

Tabla 29. Espectros RMN de 5-ciano-6-hidroxipirimidinas.

Compuesto	H (OH, NH)	H arom	-CH ₂ O-	CH ₃ O-Ph
LXa		7,35 (c, 4H)	4,33 (t, 2H)	3,77 (s, 3H) ..
LXb		7,35 (c, 4H)	4,43 (t, 2H)	3,77 (s, 3H) ..
LXc	10,77 (s, 1H)	7,03 (m, 4H)	4,27 (t, 2H)	- ..
Compuesto	CH ₃ -Ph	C-CH ₂ -C	CH ₃ -C	
LXa	-	1,77 (m, 2H)	0,97 (t, 3H)	
LXb	-	-	1,33 (t, 3H)	
LXc	2,32 (s, 3H)	1,68 (m, 2H)	0,87 (t, 3H)	



el fin de utilizarla como testigo. Para ello se intentó la diazotación de la 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina (XLVc) sintetizada en la sección B 2. En un primer ensayo utilizando ácido nitrosilsulfúrico como agente diazotante se recuperó la aminopirimidina XLVc de partida inalterada.

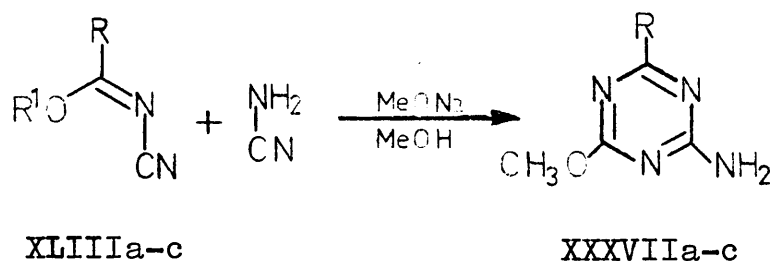
Esta falta de reacción tiene un precedente en los ensayos de diazotación de la 2-amino-3,5-diciano-4-fenil-6-metoxipiridina llevados a cabo por Quintela (85), - que mostraron que estas aminopiridinas poseen una gran estabilidad frente a los reactivos con que se lleva a cabo la diazotación. Sin embargo, esas aminopiridinas fueron diazotadas utilizando nitrito sódico en ácido sulfúrico - monohidratado. La aplicación de estas condiciones a la 6-amino-5-cianopirimidina XLVc tuvo por resultado el aislamiento con rendimiento cuantitativo del compuesto LVI, producto de hidrólisis ácida del grupo metoxilo de la molécula, en el cual el grupo amino inicial permanece inal-

terado. Este producto es soluble en ácidos y bases acuosos, lo cual está de acuerdo con la estructura asignada.

Este compuesto LVI resulta ser un isómero de posición de la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxipirimidina (LIV) que se obtuvo anteriormente para llevar a cabo la síntesis confirmatoria de la pirimidina XLIVc (cf. pag. 79). El producto LVI presenta un punto de fusión elevado de 345-7 °C, parecido al de su isómero de posición (340-2 °C), y los espectros IR de ambos son muy similares. En el de esta 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-hidroxipirimidina (LVI) se ve una banda ancha y fuerte desde 3500 a 2500 cm^{-1} , centrada a 3000 cm^{-1} , que junto con la banda de tensión C=O a 1670 cm^{-1} permite suponer la presencia de tautomería hidroxipirimidina - pirimidona. De esta banda ancha destacan dos bandas de tensión N-H a 3470f y 3320f - que se atribuyen a un grupo amino primario, confirmado - por la banda de flexión N-H a 1630 cm^{-1} .

3 D.- SINTESIS DE s-TRIAZINAS.

Completando el estudio de la ciclación de α, ω -dicianocompuestos en medio básico se ensayó la reacción - de N-cianoimidatos de alquilo con cianamida en medio metanol/metóxido sódico.



Utilizando cantidades equimoleculares de ambos reactivos y doble cantidad molar de metóxido sódico y sometiendo la mezcla de reacción a reflujo, se han podido - aislar las s-triazinas que se relacionan en la tabla 30.

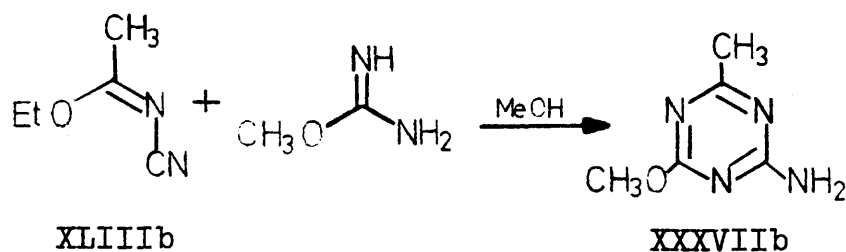
Tabla 30. s-triazinas.

Compuesto	R	p.f. °C	Rdto. %
XXXVIIa	H	186-7	8,0
XXXVIIb	CH ₃	255-6	5,7
XXXVIIc	C ₆ H ₅	154-5	2,5

Los rendimientos obtenidos por este procedimiento son muy bajos, menores del 10 % en todos los casos. Es conocida la gran facilidad con que las s-triazinas ex-

perimentan la sustitución nucleófila y la adición nucleófila (86) conduciendo a productos de apertura de ciclo, - por lo que no es de extrañar que en presencia de una base fuerte como el metóxido sódico se alcancen rendimientos - escasos de s-triazinas. Aunque esta síntesis en medio básico no tiene interés preparativo, sin embargo permite comprobar que la reacción de ciclación de α, ω -dicianocompuestos por ataque nucleófilo de alcóxido sódico a un nitrilo, que ha posibilitado la síntesis de piridinas y pirimidinas, es general y aplicable a la obtención de s-triazinas, aunque con rendimientos bajos atribuibles a la labilidad de las s-triazinas en estas condiciones.

De las s-triazinas relacionadas en la tabla 30 solamente se encuentra descrita la 2-amino-4-metil-6-metoxi-s-triazina (XXXVIIb) con un p.f. de 258-60 °C, sintetizada por Huffman y Schaeffer (44) mediante ciclación en - medio ácido de la sal intermedia XXXVb, tal como se detalla en los antecedentes bibliográficos (cf. pag. 28-9). El punto de fusión de esta s-triazina XXXVIIb determinado en el presente trabajo es próximo al descrito. Sin embargo, a efectos de confirmación, se procedió a la síntesis de este compuesto por una vía alternativa:



Por tratamiento de cantidades equimoleculares de N-cianoacetimidato de etilo y O-metilisourea, liberada de su clorhidrato con la cantidad estequiométrica de metóxido en metanol, se obtuvo el compuesto XXXVIIb de punto de fusión $254-6^{\circ}\text{C}$, que no se rebaja en un p.f. mixto con el mismo producto sintetizado con cianamida, presentando ambos espectros IR superponibles e idéntico desarrollo en cromatografía en placa fina.

Los espectros IR de las triazinas sintetizadas muestran dos o tres bandas fuertes de tensión N-H entre 3400 y 3100 cm^{-1} , junto con una banda de flexión N-H entre 1680 y 1640 cm^{-1} , asignables a un grupo amino primario. Destacan en todos los casos una o dos bandas intensas entre 1600 y 1550 cm^{-1} , debidas a la tensión C=N del anillo. Se constata la ausencia de bandas de tensión C=N. El espectro RMN- ^1H del compuesto XXXVIIa, único registrado, aparte de los singletes a $\delta = 3,83$ (3 H) ppm del grupo metoxilo y $7,43$ ppm (2 H, ancho) del grupo amino, presenta un singlete agudo a $\delta = 8,23$ ppm (1 H) que se asigna al único protón del anillo de esta s-triazina y cuyo desplazamiento no deja lugar a dudas sobre la aromaticidad de este compuesto.

4 . - · P A R T E E X P E R I M E N T A L .

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión no se han corregido. Los espectros infrarrojos han sido realizados en pastilla de bromuro potásico, excepto en los casos en que se menciona expresamente otro procedimiento. Se indican las bandas más importantes y características observadas en estos espectros. Los espectros de RMN-¹H han sido en general registrados en DMSO-d₆ y solamente se menciona el disolvente en aquellos casos en que se ha utilizado uno distinto. Se indican los desplazamientos químicos de todas las señales observadas y su asignación. Todos los espectros de RMN de Carbono-13 han sido registrados en dimetilsulfóxido deuterado y los desplazamientos químicos se han medido utilizando el tetrametilsilano como referencia y adoptando el convenio de considerar como positivos los valores de las señales que salen a campo más bajo. De los espectros de masas se indica el ión molecular y, en general, los fragmentos de abundancia superior al 5%.

4.1 - PREPARACION DE α -CIANO- β -METOXCINAMONITRILOS (XXXIX)

Procedimiento general.

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador mecánico, protegido de la humedad mediante tubos de cloruro cálcico,

se disuelven algo más de 0,2 moles de malononitrilo en 230 ml. de éter etílico anhidro. Se enfría exteriormente con hielo, se añaden 0,4 moles de trietilamina y se adiciona lentamente y con agitación el cloruro de ácido correspondiente diluido con éter al doble de su volumen, - con lo que precipita clorhidrato de trietilamina y se separa un aceite con coloración anaranjada. Terminada la - adición, se mantiene la agitación durante una hora. Se añaden unos mililitros de etanol para transformar en éster el cloruro de ácido que haya quedado sin reaccionar y se pasa la masa de reacción a un embudo de decantación. Se acidula con ácido sulfúrico diluido, liberando el enol de su sal de trietilamina, y se extrae varias veces con éter. El extracto etéreo combinado se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad, obteniendo el acilmalononitrilo bruto, que en algún caso se recrystaliza y generalmente se metila directamente.

En un matraz de dos bocas provisto de refrigerante y embudo de adición y sometido a agitación magnética se suspende el acilmalononitrilo en éter etílico anhidro o se disuelve en mezcla de acetato de etilo y éter - etílico, se enfría exteriormente con mezcla frigorífica - de hielo y sal y se le adiciona lentamente disolución - etérea de diazometano hasta conseguir su metilación completa, que se observa por cromatografía en placa fina. Este proceso suele requerir un exceso de la cantidad teórica de disolución etérea de diazometano.

Eliminado el disolvente se obtiene un sólido - rojizo o un aceite que solidifica. El producto bruto se

disuelve en benceno y se pasa a través de una columna de cromatografía conteniendo 20 gr. de gel de sílice, que retiene fuertemente los colorantes, completando con benceno la elución de un producto cristalino, que se purifica ulteriormente por recristalización.

α -Ciano- β -metoxycinamonitrilo (XXXIXc)

Se disolvieron 42 gr. (0,63 moles) de malononitrilo en 560 ml. de éter etílico anhidro y se trataron - con 171,5 ml. (1,2 moles) de trietilamina y 69,6 ml. (0,6 moles) de cloruro de benzoílo recientemente purificado mediante reflujo con cloruro de tionilo y destilación. Al concentrar los extractos etéreos se obtuvieron 99,6 gr. - de un sólido amarillo claro, que representan un 97,6% de rendimiento en benzoilmalononitrilo (XXXVIIIc).

Este producto se metiló con 1008 ml. (0,6 moles) de disolución etérea de diazometano y se cromatografió con benceno en una columna conteniendo 150 gr. de gel de sílice, eluyendo 93,5 gr. de cristales aciculares blancos, que se recristalizaron de metanol, fundiendo a 93-4 °. Rendimiento: 86,7%.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_8N_2O$:

	C-71,72	H-4,37	N-15,21
Encontrado	C-71,66	H-4,41	N-15,46

Espectro IR. ν_{max} : 2220 (desdoblada, CN); 1600; 1575; - 1560; 1480; 1460; 1330; 1220; 1150; 970 y 770 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-o-metilcinamonitrilo (XXXIXd)

Se partió de 20 gr. (0,303 moles) de malononitrilo, 85,8 ml. (0,6 moles) de trietilamina y 46,35 gr. - (0,3 moles) de cloruro de o-toluido. Finalizada la reacción y extraído el enol XXXVIIIId, se metiló directamente sin aislamiento previo con el fin de evitar los problemas de redisolución que presentan estos compuestos, para lo cual se agregó la cantidad teórica de solución etérea de diazometano (504 ml.). El producto concentrado se pasó a través de 50 gr. de gel de sílice, eluyendo 40,8 gr. de compuesto XXXIXd, que se recrystalizó de metanol, mostrando un p.f. de 74-5 °C. Rendimiento global: 68,6%.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{10}N_2O$:

	C-72,70	H-5,08	N-14,13
Encontrado	C-72,62	H-5,07	N-13,86

Espectro IR. ν_{\max} : 2220 (desdoblada, CN); 1560; 1330; - 1230; 965 y 760 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-m-clorocinamonitrilo (XXXIXe)

Se disolvieron 13,4 gr. (0,203 moles) de malononitrilo en 230 ml. de éter y se trataron con 0,4 moles de trietilamina y 0,2 moles de cloruro de m-clorobenzóilo, obteniendo un aceite rojizo que depositó en su seno cristales que se separaron por filtración y pesaron 10,6 gr. (0,051 moles). El filtrado aceitoso se cromatografió en una columna conteniendo 30 gr. de gel de sílice, eluyendo con benceno-acetato de etilo 9:1 una fracción adicional -

de 12 gr. del enol XXXVIIIe. Rendimiento total: 54,0 %.

Ambas fracciones de enol se metilaron independientemente disueltas en acetato de etilo, utilizando las cantidades teóricas de disolución etérea de diazometano, y se cromatografiaron en sendas columnas conteniendo 15 - gr. de gel de sílice cada una, aislando 16,12 gr. de producto XXXIXe que representan un rendimiento del 71,3 %. Se recrystalizó de metanol, fundiendo a 91-2 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_7N_2OCl$:

	C-60,43	H-3,20	N-12,82	Cl-16,24
Encontrado	C-60,26	H-3,23	N-12,78	Cl-16,36

Espectro IR. (Fig. 1) ν_{max} : 2220 (desdoblada, CN); - 1575; 1555; 1450; 1410; 1330; 1220; 795; 760; 720 y 680 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-p-metoxycinamonitrilo (XXXIXf)

A partir de 13,4 gr. (0,203 moles) de malononitrilo, 57,2 ml. (0,4 moles) de trietilamina y 34,10 gr. - (0,2 moles) de cloruro de anisoflo se obtuvieron 25,8 gr. de anisoilmalononitrilo (XXXVIIIIf) bruto, que suponen un rendimiento del 64,5 %.

Este enol se recrystalizó de etanol acuoso, - recuperando 16,2 gr. (0,08 moles) de cristales amarillos, que se suspendieron en 500 ml. de éter y se metilaron con 196 ml. (0,117 moles) de disolución etérea de diazometano. El producto concentrado se disolvió en benceno y se pasó

a través de una columna de cromatografía conteniendo 20 gr. de gel de sílice, eluyendo 15,75 gr. de producto. Rendimiento: 73,5%. Cristales amarillos (de metanol) de p.f. 73-4 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$:

	C-67,27	H-4,70	N-13,07
Encontrado	C-67,24	H-4,75	N-12,89

Espectro IR. ν_{\max} : 2220 (desdoblada, ON); 1610; 1580; - 1570; 1520; 1465; 1340; 1260; 1185; 1160; 1030; 970; 900 y 840 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-p-clorocinamonitrilo (XXXIXg)

Según el procedimiento general, partiendo de - 13,1 gr. (0,2 moles) de nitrilo malónico, 40,2 gr. (0,397 moles) de trietilamina, recientemente purificada por destilación sobre pentóxido de fósforo, y 35,0 gr. (0,2 moles) de cloruro de p-clorobenzofilo se obtuvieron 37,7 gr. (0,184 moles) de p-clorobenzoilmalononitrilo (XXXVIIIg), que se recrystalizaron de metanol acuoso, recuperando - 30,5 gr. de producto. Rendimiento: 74,5%.

20,9 (0,102 moles) gr. de enol se metilaron - con 210 ml. (0,125 moles) de disolución de diazometano. - El producto concentrado se pasó a través de una columna - conteniendo 20 gr. de gel de sílice, eluyendo 17,7 gr. de un sólido blanco cristalino, que una vez recrystalizado - de metanol presentó un p.f. de 122-3 °C. Rendimiento: 79,3%.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_7N_2OCl$:

	C-60,43	H-3,20	N-12,82	Cl-16,20
Encontrado	C-60,40	H-3,24	N-12,79	Cl-16,50

Espectro IR. ν_{\max} : 2220 (CN); 1590; 1570; 1540; 1480; 1325; 1220; 1080; 960 y 825 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 2). (Cl_3CD). $\delta = 7,75$ (s, 4 H, H_{ar}) 3;92 (s, 3 H, CH_3O) ppm.

α -Ciano- β -metoxi-p-metilcinamonitrilo (XXXIXh)

Partiendo de 9,5 gr. (0,143 moles) de nitrilo malónico, 28,34 gr. (0,28 moles) de trietilamina y 21,93 gr. (0,14 moles) de cloruro de p-toluido y siguiendo el procedimiento general, se llegó a 20,0 gr. (0,108 moles) de enol XXXVIIIh (rendimiento: 77,6), que se suspendieron en 400 ml. de éter y se metilaron con 181 ml. (0,108 moles) de disolución etérea de diazometano. El producto concentrado se pasó a través de 25 gr. de gel de sílice, eluyendo 14,02 gr. del compuesto XXXIXh, que se recristalizó de metanol mostrando p.f. de $102-3^\circ C$. Rendimiento: 70.8 %.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{10}N_2O$:

	C-72,70	H-5,08	N-14,13
Encontrado	C-72,96	H-5,16	N-13,97

Espectro IR. ν_{\max} : 2230, 2220 (CN); 1610; 1570; 1550; 1510; 1340; 1230; 1140; 965; 890; 820 y 730 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-p-nitrocinamonitrilo (XXXIXi)

A una disolución de 13,4 gr. (0,203 moles) de malononitrilo en 230 ml. de éter se añadieron 57,2 ml. - (0,4 moles) de trietilamina y se adicionaron 37,14 gr. de cloruro de p-nitrobenzoilo disueltos en 150 ml. de éter, obteniendo 35,4 gr. de enol (82,3% de rendimiento).

17,9 gr. (0,083 moles) de p-nitrobenzoilmalononitrilo se metilaron con 154 ml. (0,091 moles) de diazometano y el producto se cromatografió en columna, recuperando 13,05 gr. de un sólido de p.f. 123-4 °C (de metanol). Rendimiento: 68,7%.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_7N_3O_3$:

	C-57,64	H-3,07	N-18,33
Encontrado	C-57,40	H-3,21	N-17,98

Espectro IR. ν_{\max} : 2235, 2220 (CN); 1600; 1570; 1525; 1350; 1330; 1230; 965 y 760 cm^{-1} .

4.2 - PREPARACION DE α -CIANO- β -ETOXIACRILONITRILOS (XL)

α -Ciano- β -etoxiacrilonitrilo (XLa) (59)

Se refluieron durante dos horas 8,1 gr. (0,122 moles) de malononitrilo, 18,08 gr. (0,122 moles) de ortoformiato de etilo y 25,5 ml. (0,27 moles) de anhídrido acético, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se dejó enfriar, con lo que aparecieron crista-

les que se lavaron, se filtraron y se recrystalizaron de etanol, obteniendo 6,86 gr. de cristales blancos de p.f. 66-7 °C. Rendimiento: 46,0 %.

α -Ciano- β -etoxicrotononitrilo (XLb) (59)

Se mantuvo a reflujo durante 4 horas una mezcla de 16,2 gr. (0,244 moles) de malononitrilo, 44,4 ml. (0,244 moles) de ortoacetato de etilo y 51,1 ml. (0,54 moles) de anhídrido acético. Una elaboración análoga a la utilizada en la preparación anterior, recrystalizando también de etanol, suministró 25,43 gr. de un producto cristalino de p.f. 91 °C. Rendimiento: 76,7 %.

4.3 - PREPARACION DE α -CIANO- β -METOXYCINAMATOS DE ALQUILO (XLII)

Los compuestos de este tipo se han sintetizado mediante metilación de los acilcianacetatos de alquilo (XLI) correspondientes, cuya obtención se expone en la primera parte de la descripción de cada preparación. El procedimiento utilizado es común a todos los compuestos sintetizados y se detalla en la primera de las preparaciones descritas.

α -Ciano- β -metoxycinamato de metilo (XLIIc)

Se prepararon 9,2 gr. (0,4 at. gr.) de sodio -

metálico finamente dividido, para lo cual se fundió el so
dio bajo xileno a ebullición, se dispersó en pequeñas go-
titas mediante una fuerte agitación mecánica y se dejó en
friar manteniendo la agitación. El xileno se decantó y
se cubrió el sodio con 300ml de éter etílico anhidro, en
el cual se disolvieron a continuación 36,9 gr. (0,4 moles)
de cianacetato de metilo y al que se añadieron dos ml. de
etanol absoluto como catalizador. La mezcla de reacción
se agitó vigorosamente hasta la total desaparición del so
dio, formándose la sal monosódica del cianacetato de meti-
lo, que quedó en suspensión. Se agregaron entonces lenta-
mente (reacción exotérmica) 0,2 moles de cloruro de ben-
zoilo diluido con un volumen igual al suyo de éter, se so
metió la mezcla a reflujo durante tres horas y se añadie-
ron 40 ml. de etanol para pasar a éster el cloruro de ben-
zoilo en exceso, facilitando el aislamiento. El benzoil-
cianacetato de metilo (XLIc) formado se extrajo con una -
disolución acuosa de carbonato sódico al 10 %. Separada -
la fase acuosa y acidulada, se obtuvo el enol como un só-
lido voluminoso, que se extrajo con dos porciones de 150
ml. de benceno. El extracto combinado se secó sobre sul-
fato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida,
obteniendo un aceite amarillo que solidificó al enfriar.
El producto se recrystalizó de metanol, obteniendo 24,1 -
gr. de benzoilcianacetato de metilo (XLIc) de p.f. 74-5°C.
Rendimiento: 59,9 %.

Espectro IR. ν_{max} : 2220 (CN); 1650 (CO); 1600; 1585; -
1560; 1440; 1370; 1320; 970; 870; 780 y 730 cm^{-1} .

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_9NO_3$:

	C-65,01	H-4,46	N-6,89
Encontrado	C-65,02	H-4,55	N-7,10

Se disolvieron en 100ml. de éter 24,1 gr. -
(0,118 moles) de este enol y se metilaron con 198 ml. -
(0,118 moles) de diazometano. El producto concentrado se
recristalizó de metanol, obteniendo 13,4 gr. de XLIIc, de
p.f. 125-6 °C. Rendimiento: 51,9%.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{11}NO_3$:

	C-66,34	H-5,10	N-6,44
Encontrado	C-66,29	H-5,24	N-6,48

Espectro IR. ν_{\max} : 2950; 2220 (CN); 1730 (CO); 1570; -
1490; 1430; 1310; 1285; 1185; 1110; 990; 965; 860; 760 y
700 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD). δ = 7,37-6,94 (m, 5 H, C_6H_5); 3,57
(s, 3 H, CH_3O); 3,50 (s, 3H, CH_3O) ppm.

α -Ciano- β -metoxi-o-metilcinamato de metilo (XLIIId)

A partir de 33,7 gr. (0,34 moles) de cianacetato
de metilo, 7,82 gr. (0,34 at. gr.) de sodio finamente
pulverizado y 27,1 gr. (0,17 moles) de cloruro de o-toluilo,
según el procedimiento detallado anteriormente, se obtu
tuvieron 30,1 gr. (0,138 moles) de enol que no se recris
talizó, sino que se metiló directamente con 231,8 ml. -
(0,138 moles) de disolución etérea de diazometano.

El producto concentrado se recrystalizó de etanol, llegando a 21,5 gr. de cristales de p.f. 81-2 °C. -
Rendimiento: 54,7% .

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{13}NO_3$:

	C-67,51	H-5,66	N-6,05
Encontrado	C-67,50	H-5,67	N-5,89

α -Ciano- β -metoxi-m-clorocinamato de metilo (XLIIIe)

Partiendo de 22,35 gr. (0,254 moles) de cianacetato de metilo, 5,08 gr. (0,220 at. gr.) de sodio finalmente dividido y 22,2 gr. (0,127 moles) de cloruro de m-clorobenzoilo y siguiendo el procedimiento expuesto se llegó, tras recrystalizar de metanol, a 19,4 gr. de cristales blancos de p.f. 108-9 °C. Rendimiento: 64,5% .

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_8NO_3Cl$:

	C-55,60	H-3,36	N-5,89	Cl-14,91
Encontrado	C-55,44	H-3,20	N-5,66	Cl-15,01

Espectro IR (Fig. 3). ν_{max} : 2220 (CN); 1670 (CO); 1600; 1585; 1560; 1440; 1330; 1280; 1260; 1180; 1145; 980; 890; 835; 800; 780; 720 y 690 cm^{-1} .

La metilación de 0,082 moles de este enol con una cantidad equimolecular de diazometano en disolución etérea (137,7 ml.) condujo a 11,8 gr. de producto recrystalizado de metanol, de p.f. 89-90 °C. Rendimiento: -
56,0% .

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{10}NO_3Cl$:

	C-57,27	H-3,87	N-5,56	Cl-14,08
Encontrado	C-57,06	H-3,87	N-5,34	Cl-14,36

Espectro IR (Fig. 4). ν_{\max} : 2950; 2210 (CN); 1720 (CO); 1600; 1565; 1555; 1425; 1330; 1240; 1190; 1120; 790; 770; 740 y 730 cm^{-1} .

α -Ciano- β -metoxi-p-metoxycinamato de metilo (XLIIf)

A partir de 39,63 gr. (0,4 moles) de cianaceto de metilo, 9,2 gr. (0,4 at.gr.) de sodio pulverizado y 34,1 gr. (0,2 moles) de cloruro de anisólo se llegó por el procedimiento habitual a 41,7 gr. de anisóilcianacetato de metilo (XLIIf), lo que supone un rendimiento del 89,5%.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{11}NO_4$:

	C-61,79	H-4,75	N-6,00
Encontrado	C-61,89	H-4,88	N-6,25

Se metilaron 40,0 gr. (0,17 moles) de este enol con la cantidad estequiométrica de diazometano. El producto concentrado se recrystalizó de metanol obteniendo 30,28 gr. de cristales prismáticos amarillentos, de p.f. 107-8 °C. Rendimiento: 71,4%.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{13}NO_4$:

	C-63,14	H-5,30	N-5,66
Encontrado	C-63,36	H-5,04	N-5,73

Espectro RMN (Cl_3CD) (Fig. 5). δ = 7,33-6,70 (m, 4H, H_{ar}) 3,73 (s, 4,5 H, CH_3O); 3,70 (s, 1,5 H, CH_3O); 3,60 (s, - 1,5 H, CH_3O); 3,53 (s, 1,5 H, CH_3O) ppm.

α -Ciano- β -metoxi-p-metoxycinamato de etilo (XLIIj)

La reacción de 45,2 gr. (0,4 moles) de cianacetato de etilo con 0,4 at. gr. de sodio finamente dividido y 34,1 gr. (0,2 moles) de cloruro de anisoilo, según el método ya expuesto, condujo a un producto que, recristalizado de metanol, proporcionó 22,74 gr. de anisoilcianacetato de etilo (XLIIj), de p.f. 74-6 °C. Rendimiento: 46 %.

Espectro IR. ν_{max} : 2220 (CN); 1650 (CO); 1600; 1510; - 1380; 1300; 1260; 1170; 1140; 1020; 840 y 780 cm^{-1} .

El compuesto anterior (0,092 moles) se metiló con 154,6 ml. (0,092 moles) de diazometano. El producto se recristalizó de metanol, obteniendo 17,9 gr. de cristales amarillos, de p.f. 103-4 °C. Rendimiento: 74,5 %.

Espectro IR. ν_{max} : 2210 (CN); 1720 (CO); 1600; 1580; - 1555; 1500; 1310; 1295; 1250; 1170; 1100; 1020; 860; 840; 775 y 765 cm^{-1} .

4.4 - PREPARACION DE N-CIANOIMIDATOS DE ALQUILO (XLIII)

N-cianoformimidato de etilo (XLIIIa) (44)

Se disolvieron 8,4 gr. (0,2 moles) de cianamida en 0,2 moles de ortoformiato de etilo y 0,4 moles de anhídrido acético. Se procedió a la calefacción de la mezcla, destilando simultáneamente los productos de reacción más volátiles, acetato de etilo y ácido acético. El residuo se destiló a la presión de 1 mm. de Hg, pasando entre 55 °C y 57 °C un líquido incoloro que pesó 14,8 gr. y presentó alguna banda parásita en el espectro IR, por lo que se redestiló, obteniendo 12,8 gr. de producto de p.eb. 56-7 °C (1 mm. de Hg) que se mostró puro en cromatografía de gases (inyección a 150 °C; adsorbente: goma de siliconas; tiempo de retención: 1,2 minutos). Rendimiento: 65,3%.

Espectro IR (película). ν_{max} : 2290; 2220 (CN); 1620; - 1470; 1370; 1060; 1000 y 820 cm^{-1} .

N-cianoacetimidato de etilo (XLIIIb) (44)

Partiendo de 8,4 gr. (0,2 moles) de cianamida, 0,2 moles de ortoacetato de etilo y 0,4 moles de anhídrido acético, y siguiendo el procedimiento anterior, se obtuvieron 20,2 gr. de un líquido incoloro que destiló entre 88 °C y 90 °C a 20 mm. de Hg de presión. Su redestilación suministró 18,48 gr. de producto de p.eb. 88-9 °C (20 mm. de Hg) que se mostró puro en cromatografía de gases (temperatura de inyección: 150 °C; adsorbente: goma -

de siliconas; tiempo de retención: 2 minutos). Rendimiento: 82,5%.

Espectro IR (película). ν_{max} : 2980; 2200 (CN); 1600; - 1410; 1380; 1320; 1040 y 890 cm^{-1} .

N-cianobencimidato de metilo (XLIIIc) (45)

La síntesis de este compuesto se realizó a través del clorhidrato de benciminometiléter, cuya preparación se describe en primer lugar.

Se disolvieron 51,5 gr. (0,5 moles) de benzonitrilo en 0,6 moles de metanol absoluto y 50 ml. de éter etílico anhidro. Se pasaron 50 gr. de ClH seco a través de la disolución y se dejó la mezcla 24 horas en una nevera, filtrando 35 gr. de un sólido cristalino blanco de p.f. 102-3 °C (desc.). Rendimiento: 40,8%.

A una mezcla homogénea de 32,6 gr. (0,19 moles) de este clorhidrato de benciminometiléter y 0,27 moles de cianamida en disolución acuosa al 50%, sometida a agitación y enfriamiento en baño de hielo, se añadieron 6,25 gr. de PO_4HNa_2 , cantidad suficiente para llevar la disolución a un pH=5,5, en el que la reacción se inició. Tras dos horas de agitación se decantó la fase orgánica formada y se extrajo la fase acuosa con éter. Los extractos combinados se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se destiló un par de veces a la presión de 1,5 mm. de Hg, obteniendo 17,41 gr. de un líquido incoloro de p.eb. 124-5 °C (1,5 mm.) que se mostró puro en

cromatografía de gases (temperatura de inyección: 150 °C ; adsorbente: goma de siliconas; tiempo de retención: 15 minutos). Rendimiento: 50,8% .

Espectro IR (película) (Fig. 6). ν_{max} : 2960; 2200 (CN); 1600; 1570; 1450; 1340; 1315; 1290; 1105; 1060; 1030; - 960; 790 y 700 cm^{-1} .

4.5 - PREPARACION DE 2-AMINO-5-CIANOPYRIMIDINAS (XLIV, - XLVII, XLVIII)

Procedimiento general

Se disuelven 0,02 at. gr. de sodio metálico en 50 ml. del alcohol anhidro utilizado como disolvente. Una vez fría la disolución se añaden 0,01 moles de cianamida, agitando durante diez minutos para permitir la formación de su sal sódica en el medio. A continuación se adicionan 0,01 mol del α -cian- β -alcoxiacrilonitrilo (XXXIX o XL) utilizado y se comienza la calefacción, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. A intervalos de tiempo se toman pequeñas alícuotas de la mezcla de reacción sin interrumpir el reflujo. Estas alícuotas se diluyen con agua, comprobando su pH y observando la formación de precipitado, y se extraen con cloroformo en un microembudo de decantación. El extracto clorofórmico se estudia por cromatografía en capa fina de gel de sílice con revelador de fluoresceína, desarrollada habitualmente con mezcla de benceno-acetato de etilo 4:1, examinando a la luz UV la formación de un producto nuevo con un R_f similar al de -

otras pirimidinas previamente sintetizadas utilizadas como testigos.

Los tiempos de reacción utilizados varían ampliamente, dependiendo en cada caso de la observación de la marcha de la reacción mediante las muestras alícuotas, y se indican en las preparaciones específicas.

Se han ensayado variaciones de las proporciones de los reactivos empleados, algunas de las cuales se detallan en las preparaciones afectadas por las modificaciones. En la obtención de la pirimidina XLVIIh se ha utilizado directamente la sal disódica de la cianamida como reactivo.

El método de elaboración utilizado en la casi totalidad de los casos ha sido la adición de la mezcla de reacción, una vez fría, sobre agua, con lo que se forma en general precipitado, siendo en ocasiones necesario neutralizar parcialmente el medio con ácido clorhídrico diluido para lograr la aparición de sólido. El precipitado, una vez filtrado, lavado y secado, se presentó casi siempre como un producto único en cromatografía en placa fina y se pudo recrystalizar de metanol o etanol en todos los casos. Las aguas madres procedentes de la filtración del precipitado se sometieron generalmente a extracción repetida con cloroformo o éter etílico al pH básico inicial. Estas extracciones se llevaron a cabo nuevamente a pH neutro y una vez aciduladas las aguas madres hasta pH ácido. Ni los extractos ácidos, ni los básicos o neutros dejaron residuo apreciable al concentrarlos. En varias ocasiones se procedió a concentrar a sequedad las aguas madres som

tidas a sucesivas extracciones, aislando una considerable cantidad de compuestos salinos solubles en agua, de los - cuales no fue posible separar ningún compuesto orgánico - por los procedimientos empleados.

4.5.1 - 2-Amino-5-ciano-6-metoxipirimidinas (XLIV)

2-Amino-5-ciano-6-metoxipirimidina (XLIVa)

Se disolvieron 0,04 at. gr. (0,92 gr.) de sodio en 50ml. de metanol anhidro y se añadieron 0,84 gr. - (0,02 moles) de cianamida y 1,22 gr. (0,01 moles) de α -ciano- β -etoxiacrilonitrilo (XLa). Después de ocho horas a reflujo se dejó enfriar la mezcla de reacción, que no precipitó al diluirla con agua, y se extrajo varias veces con cloroformo. Los extractos se secaron con sulfato magnésico y se concentraron, aislando un sólido que aparece casi puro por cromatografía en placa fina. Se recristalizó de etanol hasta p.f. constante de 207-8 °C, obteniendo 0,30 gr. de un producto en finas agujas. Rendimiento: 20,0 %.

En otra repetición posterior de esta preparación se utilizaron las proporciones estequiométricas del procedimiento general, aunque en mayor cantidad. Se partió de 0,06 at. gr. de sodio, 100 ml. de metanol anhidro, 0,03 moles de cianamida y 0,03 moles de α -ciano- β -etoxiacrilonitrilo. Tras 20 horas de reflujo, la mezcla de reacción, de fuerte coloración anaranjada, se concentró a se-

quedad sobre gel de sílice y se cromatografió en una columna conteniendo 60 gr. de gel de sílice. La pirimidina deseada se eluyó con mezcla de benceno-acetato de etilo - 3:1 en seis fracciones cromatográficamente puras, que - rindieron 1,00 gr. de producto una vez concentradas. Rendimiento: 22,2%. Recristaliza de etanol en finas agujas de p.f. 207-8 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_6H_6N_4O$:

	C-48,00	H-4,02	N-37,31
Encontrado	C-47,99	H-4,10	N-37,24

Espectro IR (Fig. 7). ν_{\max} : 3430, 3320, 3130 (N-H); - 2220 (CN); 1660 (N-H); 1600; 1535; 1400; 1290; 1220; 1010 y 790 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 8). δ = 8,50 (s, 1H, $H_{\text{pirim.}}$); 7,73 - (s, 2H, NH_2); 3,97 (s, 3H, CH_3O) ppm.

Espectro de masas. m/e: 151 (10), 150 (M^+ , 100), 149 - (31), 122 (7), 121 (33), 120 (30), 119 (6), 95 (12), 94 (5), 93 (23), 92 (9), 80 (5), 66 (10), 65 (9), 53 (5), 52 (6), 43 (13), 42 (7).

Espectro RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) (Fig. 9). δ = 169,3 (C-6); - 163,9 (C-2); 163,2 (doblete) (C-4); 115,7 (CN); 82,3 - (C-5); 54,2 (CH_3O) ppm (Ref. TMS).

2-Amino-5-ciano-4-metil-6-metoxipirimidina (XLIVb)

Se disuelven 0,02 at. gr. de sodio en 50 ml. - de metanol anhidro y se añaden 0,01 moles de cianamida y 0,01 moles de α -cian- β -etoxicrotononitrilo (XLb). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 28 horas siguiendo por cromatografía en placa fina la formación de un producto - único. Se deja enfriar, con lo que cristaliza en el medio un producto que una vez filtrado y lavado con metanol pesa 0,28 gr. Rendimiento: 17,0%. Se recrystaliza de etanol, obteniendo finas agujas blancas de p.f. 254-5 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_7H_8N_4O$:

	C-51,21	H-4,91	N-34,13
Encontrado	C-51,40	H-4,66	N-34,10

Espectro IR. ν_{\max} : 3410, 3320, 3110 (N-H); 2210 (CN); 1660 (N-H); 1585; 1540; 1370; 1230; 1090; 1040 y 790 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,53 (s, 2H, NH_2); 3,93(s, 3H, CH_3O); 2,33 (s, 3H, CH_3) ppm.

2-Amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc)

A una disolución de 0,02 at. gr. de sodio en 50 ml. de metanol anhidro se añadieron con agitación 0,01 moles (1,84 gr.) de α -ciano- β -metoxicinamonitrilo. Se - mantuvo la mezcla a reflujo durante 48 horas y se dejó en friar, con lo que cristalizó un sólido en el medio de - reacción. Se diluyó la mezcla con agua, formándose un - precipitado blanco, que una vez filtrado pesó 1,10 gr.

El producto se presentó como una única mancha en cromatografía en placa fina, con un $R_f = 0,30$ (desarrollante: benceno-acetato de etilo 4:1). Se recristalizó de etanol, obteniendo prismas grandes incoloros de p.f. 183°C . Rendimiento: 48,7%. En ulteriores repeticiones de esta síntesis a tiempos de reacción más cortos se obtuvieron rendimientos similares.

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$:

	C-63,70	H-4,45	N-24,76
Encontrado	C-63,57	H-4,53	N-24,54

Espectro IR. (Fig. 10). ν_{max} : 3500, 3300, 3160, 3120 -
(N-H); 2225 (CN); 1640 (N-H); 1590; 1570; 1540; 1500; -
1380; 1050; 810; 780 y 710 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 11). $\delta = 8,01-7,48$ (m, 7H, 5 H_{arom} ,
 NH_2) y 4,04 (s, 3H, CH_3O) ppm.

Espectro de masas. m/e : 227 (15), 226 (M^+ , 100), 225 -
(15), 209 (11), 197 (6), 196 (11), 195 (25), 184 (20), -
180 (6), 170 (9), 169 (12), 156 (9), 155 (10), 129 (11),
127 (13), 104 (5), 77 (10), 51 (7), 44 (21), 43 (8), 40
(6).

Espectro RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) (Fig. 12). $\delta = 171,2$, 170,4
(C-4, C-6); 163,3 (C-2); 136,3 (C-1' Ph); 130,8 (C-4'
Ph); 128,3 (C-2', 3' Ph); 116,1 (CN); 80,0 (C-5); 54,4
(CH_3O) ppm. (Ref. TMS).

2-Amino-5-ciano-4-(o-metilfenil)-6-metoxipirimidina (XLIVd)

Se disolvieron 0,08 at. gr. de sodio en 100 ml. de metanol anhidro y se añadieron 0,04 moles de cianamida y 0,02 moles de α -ciano- β -metoxi-p-metilcinamonitrilo - (XXXIXd). Tras ocho horas y media a reflujo se diluyó la mezcla de reacción con agua. El precipitado que se formó fue cromatográficamente puro y pesó 1,77 gr. Rendimiento: 36,9%. Se recrystalizó de metanol obteniendo cristales cúbicos incoloros de p.f. 212-3 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{12}N_4O$:

	C-64,98	H-5,08	N-23,32
Encontrado	C-64,80	H-5,03	N-23,44

Espectro IR. ν_{\max} : 3360, 3320, 3160 (N-H); 2220 (CN); 1650 (N-H); 1580; 1570; 1530; 1375; 1040; 810; 775 y 740 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,8 (s, 2H, NH_2); 7,38 (s, 4H, H_{arom}); 4,02 (s, 3H, CH_3O); 2,28 (s, 3H, CH_3) ppm.

Espectro de masas. m/e: 241 (12), 240 (M^+ , 83), 239 - (100), 222 (6), 215 (5), 214 (36), 213 (26), 212 (10), - 211 (5), 209 (7), 198 (5), 183 (11), 182 (7), 169 (6), - 158 (8), 157 (6), 156 (14), 155 (7), 141 (5), 140 (14), - 128 (5), 116 (5), 57 (5).

2-Amino-5-ciano-4-(m-clorofenil)-6-metoxipirimidina (XLIVe)

Se disolvieron los reactivos en metanol y se sometieron a reflujo durante ocho horas. Se dejó enfriar, con lo que cristalizó un sólido en el medio, que se filtró y lavó con metanol. Una vez seco pesó 0,60 gr., estando cromatográficamente puro. Rendimiento: 23,1%. Re cristalizó de etanol en láminas blancas de p.f. 192 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_9N_4OCl$:

	O-55,29	H-3,45	N-21,50	Cl-13,59
Encontrado	C-55,06	H-3,49	N-21,18	Cl-13,86

Espectro IR. ν_{\max} : 3480, 3300, 3170 (N-H); 2220 (CN); 1650 (N-H); 1585; 1565; 1540; 1380; 800 y 730 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,98-7,60 (m, 6H, 4 H_{arom} , NH_2); 4,03 (s, 3H, CH_3O) ppm.

Espectro de masas. m/e: 263 (5), 262 (33), 261 (19), - 260 (M^+ , 100), 259 (13), 245 (7), 243 (21), 233 (5), 232 (5), 231 (10), 230 (6), 229 (14), 225 (7), 220 (9), 218 - (29), 204 (7), 203 (9), 195 (10), 190 (8), 163 (11), 161 (8), 155 (11), 75 (6), 43 (7).

2-Amino-5-ciano-4-(p-metoxifenil)-6-metoxipirimidina (XLIVf)

Se mantuvo a ebullición la disolución de los reactivos en metanol anhidro durante 21 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con agua, for-

mándose un precipitado coposo que, filtrado y seco, pesó 0,30 gr. y presentó una única mancha en cromatografía en placa fina. Rendimiento: 11,7%. Se recristalizó varias veces de etanol, obteniendo finas agujas de color amarillo claro de p.f. 191-2 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{12}N_4O_2$:

	C-60,92	H-4,72	N-21,86
Encontrado	C-60,66	H-4,53	N-21,63

Espectro IR. ν_{\max} : 3520, 3400 (N-H); 2210 (CN); 1630 - (N-H); 1600; 1580; 1560; 1530; 1380; 1260; 1180; 1020; - 840 y 790 cm^{-1} .

2-Amino-5-ciano-4-(p-clorofenil)-6-metoxipirimidina
(XLIVg)

Se mantuvo la mezcla de reacción a ebullición durante 19 horas. Se dejó enfriar, con lo que todo el medio de reacción se llenó de cristales aciculares finos. - Se echó la mezcla de reacción sobre agua y se filtró, obteniendo 1,2 gr. de producto cromatográficamente puro. - Rendimiento: 46,2%. Recristalizó de etanol en agujas - blancas de p.f. 202-3 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_9N_4OCl$:

	C-55,22	H-3,40	N-21,49	Cl-12,70
Encontrado	C-55,55	H-3,52	N-21,27	Cl-12,95

Espectro IR. ν_{\max} : 3470, 3300, 3150 (N-H); 2220 (CN); 1645 (N-H); 1580; 1560; 1530, 1370; 1090; 840 y 790 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 8,05-7,60 (m, 6H, 4 H_{arom}, NH₂); 4,04 (s, 3H, CH₃O) ppm.

Espectro de masas. m/e: 263 (5), 262 (34), 261 (18), - 260 (M⁺, 100), 259 (12), 245 (6), 243 (16), 233 (6), 232 (6), 231 (10), 230 (7), 229 (11), 225 (7), 220 (8), 218 - (23), 204 (7), 203 (8), 195 (14), 190 (7), 163 (11), 161 (9), 155 (10), 75 (8), 58 (5), 43 (19).

2-Amino-5-ciano-4-(p-metilfenil)-6-metoxipirimidina
(XLIVh)

Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo durante 21 horas se echó sobre agua. El precipitado formado, una vez filtrado y seco, pesó 0,50 gr. y presentó una mancha única en cromatografía en placa fina. - Rendimiento: 20,8%. Recristalizó de metanol en finas agujas blancas de p.f. 189 °C.

Microanálisis. Calculado para C₁₃H₁₂N₄O:

	C-64,98	H-5,03	N-23,32
Encontrado	C-64,97	H-4,99	N-23,09

Espectro IR. ν_{\max} : 3480, 3300, 3130 (N-H); 2220 (CN); 1640 (N-H); 1580; 1560; 1530; 1365; 1040; 820 y 790 cm^{-1} .

2-Amino-5-ciano-4-(p-nitrofenil)-6-metoxipirimidina

(XLIVi)

Se disolvieron los reactivos en las cantidades y forma acostumbradas y se calentó a reflujo la mezcla. - Al cabo de una hora comenzó a cristalizar un sólido en el medio de reacción, que fue aumentando en cantidad hasta - ocupar todo el medio. Después de tres horas a reflujo, - se interrumpió la calefacción y se diluyó la mezcla de - reacción con agua una vez fría. Se filtró el sólido que precipitó, que pesó 0,6 gr. y resultó ser cromatograficamente puro. Se recrystalizó de metanol, obteniendo cristales aciculares finos de p.f. 249-50 °C. Rendimiento: - 22,1%.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_9N_5O_3$:

	C-53,13	H-3,34	N-25,80
Encontrado	C-52,95	H-3,41	N-25,60

Espectro IR. ν_{\max} : 3450, 3350, 3220 (N-H); 2220 (N); 1660 (N-H); 1590; 1550; 1530; 1380; 1360; 1050; 880; 770 y 710 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 8,53-7,82 (m, 6H, 4 H_{arom} , NH_2); 4,03 (s, 3H, CH_3O) ppm.

de etanol absoluto y se añadieron con agitación 0,04 moles de cianamida y 0,02 moles de α -ciano- β -metoxi-o-metil cinamonitrilo (XXXIXd). Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas y después de dejarla enfriar se diluyó con agua, con lo que se formó un precipitado que pesó 1,6 gr. y presentó una mancha única en cromatografía en placa fina. Rendimiento: 31,5%. Recristalizado de etanol fundió a 188-9 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$:

	C-66,12	H-5,54	N-22,03
Encontrado	C-65,97	H-5,36	N-21,86

Espectro IR. ν_{\max} : 3440, 3300, 3170 (N-H); 2220 (CN); 1640 (N-H); 1560; 1530; 1420; 1370; 1330; 1040; 920; 810; 780 y 730 cm^{-1} .

2-Amino-5-ciano-4-(m-clorofenil)-6-etoxipirimidina
(XLVIIe)

Se mantuvo la mezcla de los reactivos en etanol a reflujo, formándose progresivamente un sólido cristalino. Después de seis horas y media se interrumpió la calefacción y se dejó enfriar, cristalizando más sólido en el medio. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, separándose un precipitado blanco voluminoso, que, una vez seco, pesó 0,57 gr. y fue cromatograficamente puro. Recristalizó de etanol en prismas de p.f. 115-6 °C. Rendimiento: 20,8%.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{11}N_4OCl$:

	C-56,85	H-4,00	N-20,40	Cl-12,90
Encontrado	C-57,03	H-4,12	N-20,18	Cl-13,12

Espectro IR. ν_{\max} : 3360, 3160 (N-H); 2230 (CN); 1660 - (N-H); 1580; 1530; 1440; 1340; 1180; 1050; 800 y 760 cm^{-1} .

2-Amino-5-ciano-4-(p-clorofenil)-6-etoxipirimidina
(XLVIIg)

La evolución de la mezcla de reacción se siguió por placa fina. A las dos horas de reflujo se observó la formación de un producto en cantidad considerable, interrumpiéndose la calefacción a las cuatro horas. Se echó la mezcla de reacción sobre agua, formándose un precipitado coposo blanco que, una vez filtrado y seco, pesó 0,70 gr. y resultó cromatográficamente puro. Rendimiento: 25,2%. Recristalizó de etanol en cristales prismáticos de p.f. 174-5 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{11}N_4OCl$:

	C-56,85	H-4,00	N-20,40	Cl-12,90
Encontrado	C-56,73	H-4,03	N-20,22	Cl-13,06

Espectro IR. ν_{\max} : 3330, 3170 (N-H); 2210 (CN); 1650 - (N-H); 1570; 1545; 1525; 1330; 915 y 790 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 8,01-7,56 (m, 6H, 4 H_{arom} , NH_2); 4,50 (c, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}$); 1,37 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$) ppm.

2-Amino-5-ciano-6-etoxi-4-(p-metilfenil)pirimidina

(XLVIIh)

Se mezclaron 0,02 moles de cianamida disódica con 50 ml. de etanol absoluto y se añadieron 0,01 mol de α -ciano- β -metoxi-p-metilcinamonitrilo (XXXIXh). La sal disódica de la cianamida se disolvió solo parcialmente a temperatura ambiente, completándose la disolución al calentar. Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas, apareciendo sólido, que aumentó de cantidad al enfriar. Se añadió agua y se filtró el precipitado, que pesó 0,41 gr. una vez seco y dió practicamente una mancha en cromatografía en placa fina. Recristalizado de etanol fijó su punto de fusión en 157-8 °C. Rendimiento: 16,1%.

Microanálisis. Calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$:

	C-66,12	H-5,54	N-22,03
Encontrado	C-65,95	H-5,58	N-21,75

Espectro IR. ν_{\max} : 3340, 3200 (N-H); 2220 (CN); 1650 - (N-H); 1580; 1560; 1530; 1430; 1380; 1340; 1180; 1050; - 930; 835 y 800 cm^{-1} .

4.5.3 - 2-Amino-5-ciano-4-fenil-6-propoxipirimidina

(XLVIIIc)

Se disolvieron los reactivos en propanol anhidro. Se mantuvo la mezcla de reacción a una temperatura de 65 °C durante 28 horas, y se añadió sobre agua. Se formó un precipitado que se filtró y secó, obteniendo -

0,81 gr. de producto cromatográficamente puro. Rendimiento: 31,9 % . Se recrystalizó de etanol, obteniendo cristales prismáticos de p.f. 131-2 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$:

	C-66,12	H-5,54	N-22,03
Encontrado	C-66,18	H-5,47	N-22,00

Espectro IR. ν_{\max} : 3380, 3200 (N-H); 2220 (CN); 1670 - (N-H); 1595; 1570; 1550; 1370; 1345; 1065; 960; 790 y 720 cm^{-1} .

Espectro de masas. m/e: 255 (15), 254 (M^+ , 91), 253 - (27), 239 (5), 225 (7), 223 (7), 213 (19), 212 (100), 211 (9), 197 (6) 196 (7), 195 (6), 185 (6), 184 (44), 171 - (22), 170 (91), 169 (8), 142 (12), 141 (7), 129 (8), 127 (5), 115 (6), 104 (15), 103 (5), 77 (12), 54 (6), 43 - (12), 41 (8).

4.6 - PREPARACION DE 6-AMINO-5-CIANOPYRIMIDINAS (XLV)

Procedimiento general

Se disuelven 0,02 at. gr. de sodio en 50 ml. - de metanol absoluto, se enfría la disolución con hielo y se añaden 0,022 moles de clorhidrato de O-metilisourea, - agitando durante 15 minutos y filtrando a continuación el precipitado de cloruro sódico formado. A la disolución - se añaden 0,02 moles de α -ciano- β -alcoxiacrilonitrilo -

(XXXIX o XL) utilizado, con lo que comienza la precipitación de pirimidinas al cabo de unos minutos, y se agita durante una hora a temperatura ambiente y otra hora a reflujo, se deja enfriar y se filtra el precipitado formado, que se purifica según se indica en cada caso.

6-Amino-5-ciano-2-metoxipirimidina (XLVa)

Se preparó, según el procedimiento general, a partir de 2,44 gr. (0,02 moles) de etoximetilénmalononitrilo (XLa), obteniendo un producto de aspecto cristalino y coloración amarilla que en placa fina dejó un residuo en el punto de aplicación. Se cromatografió en una columna conteniendo 50 gr. de gel de sílice, eluyendo con mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente, recogiendo con la mezcla 1:1 un producto blanco cristalino que pesó 2,49 gr. . Rendimiento: 83,0%. Recristalizó de etanol en prismas incoloros de p.f. 220-1 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_6H_6N_4O$:

	C-48,00	H-4,02	N-37,31
Encontrado	C-47,79	H-3,88	N-37,08

Espectro IR. ν_{\max} : 3360, 3320, 3140 (N-H); 2230 (CN); - 1670 (N-H); 1600; 1580; 1540; 1475; 1390; 1270; 1205; - 1025; 965 y 790 cm^{-1} . (Fig. 13).

Espectro RMN. (Fig. 14). δ = 8,55 (s, 1H, H_{pirim}); - 7,87 (s, 2H, NH₂); 3,90 (s, 3H, CH₃O) ppm.

Espectro de masas. m/e : 151 (6), 150 (M^+ , 70), 149 (27) 121 (14), 120 (100), 94 (5), 93 (30), 92 (5), 67 (5), 66 (16), 65 (6), 43 (9).

Espectro RMN- ^{13}C . (Fig. 15). δ = 166,3, 164,8 (C-6,C-2) 163,8 (doblete) (C-4); 116,1 (CN); 84,1 (C-5); 55,0 - (CH_3O) ppm. (Ref. TMS).

6-Amino-5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina (XLVc)

A partir de 3,68 gr. (0,02 moles) de α -ciano- β -metoxycinamonitrilo (XXXIXc) y 2,43 gr. (0,022 moles) de clorhidrato de O-metilisourea se obtuvieron 4,16 gr. de producto cromatográficamente puro. Rendimiento: 92,0%. Recristalizó de etanol en finas agujas blancas y fundió a 217 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{10}N_4O$:

	C-63,70	H-4,45	N-24,76
Encontrado	C-63,72	H-4,43	N-24,52

Espectro IR (Fig. 16). ν_{max} : 3380, 3300, 3160 (N-H); 2210 (CN); 1650 (N-H); 1580; 1540; 1460; 1360; 1270; 1030; 805; 780 y 690 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 17). δ = 8,05-7,56 (m, 7H, 5 H_{arom} , - NH_2); 3,97 (s, 3H, CH_3O) ppm

Espectro de masas. m/e : 227 (17), 226 (M^+ , 100), 225 - (33), 198 (5), 197 (15), 196 (38), 195 (44), 170 (7), 169 (19), 155 (5), 142 (6), 141 (5), 127 (6), 113 (6), 104 (7),

77 (12), 51 (7), 49 (5).

Espectro RMN- ^{13}C . (DMSO- d_6) (Fig. 18). δ = 170,5 , -
166,5 , 165,6 (C-4, C-6, C-2); 136,3 (C-1' Ph); 130,9
(C-4' Ph); 128,4 (C-2', 3' Ph); 116,5 (CN); 81,2 (C-5);
54,7 (CH₃O) ppm. (Ref. TMS).

6-Amino-5-ciano-4-(m-clorofenil)-2-metoxipirimidina
(XLVe)

Por reacción de 2,185 gr. (0,01 mol) de XXXIXe
con 0,011 moles de O-metilisourea se obtuvieron 2,56 gr.
de producto cromatográficamente puro, que recristalizó de
metanol en agujas de p.f. 227 °C. Rendimiento: 98,4 %.

Microanálisis. . Calculado para C₁₂H₉N₄OCl:

	C-55,29	H-3,45	N-21,50	Cl-13,59
Encontrado	C-55,54	H-3,58	N-21,45	Cl-13,76

Espectro IR. ν_{max} : 3450, 3300, 3120 (N-H); 2220 (CN);
1655 (N-H); 1580; 1550; 1460; 1370; 1280; 1220; 1040; -
790; 730 y 700 cm^{-1} .

Espectro de masas. m/e: 262 (28), 261 (22), 260 (M⁺, 91),
259 (33), 232 (18), 231 (29), 230 (50), 229 (50), 205 (10),
204 (26), 203 (18), 202 (100), 201 (41), 200 (73), 199 -
(56), 198 (33), 195 (21), 149 (20), 77 (10), 71 (20), 69
(22), 57 (33), 55 (25), 45 (50), 44 (98), 43 (45).

6-Amino-5-ciano-4-(o-metilfenil)-2-metoxipirimidina (XLIVd)

Mediante el procedimiento general, partiendo de 1,98 gr. (0,01 mol) de XXXIXd y 1,33 gr. (0,012 moles) de clorhidrato de O-metilisourea, se obtuvieron 1,93 gr. de cristales cromatográficamente puros. Rendimiento: - 80,4%. El producto recrystalizó de metanol en prismas - bipiramidales bien formados de p.f. 217-8 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{12}N_4O$:

	C-64,97	H-5,03	N-23,32
Encontrado	C-64,81	H-4,79	N-23,19

Espectro IR. max: 3420, 3330, 3100 (N-H); 2220 (CN); 1640 (N-H); 1600; 1550; 1460; 1370; 1265; 1020; 890; 810 y 745 cm^{-1} .

Espectro de masas. m/e: 241 (16), 240 (M^+ , 100), 239 - (30), 215 (8), 214 (57), 213 (38), 198 (17), 183 (6), 182 (7), 157 (6), 156 (7), 155 (23), 140 (8), 116 (5).

4.7 - REACCION DE 2-AMINO-5-CIANO-4-FENIL-6-METOXIPIRIMI-
DINA CON AMIDINAS.

Ensayo con acetato de formamidina.

Se mezclaron 1,13 gr. (0,005 moles) de 2-amino 5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc) en 20 ml. de - propanol anhidro con 1,04 gr. (0,01 mol) de acetato de - formamidina, recientemente sintetizado a partir de acetato amónico y ortoformiato de etilo (83). Se sometió la

mezcla de reacción a reflujo, observándose desprendimiento de amoníaco y comprobando por placa fina que la pirimidina de partida permanecía inalterada. Al cabo de 16 horas de reflujo se adicionó nuevamente un gramo de acetato de formamidina y se mantuvo la mezcla a ebullición durante 4 horas más, con idéntico resultado. Se dejó enfriar la mezcla y se diluyó con agua, precipitando un producto que, una vez filtrado, pesó 0,98 gr. y se identificó como el producto de partida.

2,5,7-Triamino-4-fenilpirimido [4,5-d] pirimidina. (LII)

Se disolvieron 0,92 gr. (0,04 at. gr.) de sodio en 50 ml. de etanol absoluto, se enfrió con hielo y se añadieron con agitación 4,32 gr. (0,02 moles) de sulfato de guanidina, filtrando al cabo de media hora el precipitado de sulfato sódico formado. A la disolución clara se añadieron 2,26 gr. (0,01 mol) de 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc) y se sometió la mezcla a reflujo, observándose la cristalización paulatina de un sólido en el medio de reacción, que se filtró al cabo de 20 horas y se recrystalizó de DMF, obteniendo 2,34 gr. de cristales blancos de p.f. 353-5 °C. Rendimiento: 92,5%.

Microanálisis. Calculado para $C_{12}H_{11}N_7$:

	C-56,90	H-4,37	N-38,71
Encontrado	C-56,62	H-4,31	N-38,39

Espectro IR. ν_{max} : 3470, 3390, 3300 y 3130 (N-H); 1675, 1620 (N-H); 1550; 1490; 1450; 1410; 1380; 1335; 1035; 830; 780 y 700 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,76 (s, 5H, H_{arom}); 6,8 (ancha, 6H, 3 NH_2) ppm.

Espectro de masas. m/e: 254 (12), 253 (M^+ , 90), 252 (100), 236 (10), 235 (45), 210 (5), 193 (6), 77 (8), 73 (21), 44 (11), 43 (16).

4.8 - SINTESIS CONFIRMATORIA DE 2-AMINO-5-CIANO-4-FENIL-6-METOXIPYRIMIDINA.

2,6-Diamino-5-etoxicarbonilpirimidina (XXIIa)

A una disolución enfriada con hielo de 0,25 gr. (0,011 at. gr.) de sodio en 50 ml. de etanol absoluto se añadieron con agitación 1,08 gr. (0,05 moles) de sulfato de guanidina, se eliminó por filtración el precipitado de sulfato sódico formado y se añadieron 1,69 gr. (0,01 moles) de etoximetilcianacetato de etilo al filtrado. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante dos horas, cristalizando un sólido en el medio, que se filtró y se recrystalizó de etanol, obteniendo 0,86 gr. de cristales de p.f. 215-6 °C. Rendimiento: 47,3%. Las aguas madres de la reacción se concentraron, se diluyeron con agua, y se sometieron a extracción con cloroformo, sin encontrar residuo apreciable al concentrar los extractos.

Microanálisis. Calculado para $C_7H_{10}N_4O_2$:

	C-46,13	H-5,54	N-30,76
Encontrado	C-45,86	H-5,43	N-30,57

Espectro IR. (Fig. 19). ν_{\max} : 3430, 3300, 3140 (N-H); 1685 (CO); 1600; 1530; 1500; 1360; 1265; 1105; 1020; 965 y 800 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 20). δ = 8,53 (s, 1H, H_{pirim}); 7,47 (s, 2H, NH_2); 6,85 (s, 2H, NH_2); 4,25 (c, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}$); -1,28 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$) ppm.

Espectro de masas. m/e: 183 (10), 182 (M^+ , 100), 154 - (19), 138 (11), 137 (79), 136 (10), 110 (23), 109 (10), -95 (43), 82 (5), 68 (11), 43 (15).

2-Amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxipirimidina (LIV)

Se disolvieron 0,506 gr. (0,022 at. gr.) de sodio en 50 ml. de etanol absoluto, se añadieron 2,38 gr. - (0,011 moles) de sulfato de guanidina y, después de filtrar el precipitado, 4,34 gr. (0,02 moles) de α -ciano- β -metoxycinamato de metilo. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante dos horas y se filtró el sólido formado en su seno, que se recrystalizó de ácido acético-agua 1:1, obteniendo 0,75 gr. de producto. El filtrado de la mezcla de reacción se diluyó con agua, precipitando 1,51 gr. de - producto de partida (34,5%). El filtrado acuoso se aciduló, precipitando un producto idéntico al que cristalizó en la mezcla de reacción, que se recrystalizó de la misma

mezcla de disolventes, obteniendo 1,53 gr. de producto de p.f. 340-2 °C (desc.). Rendimiento conjunto: 53,8%.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_8N_4O$:

	C-62,26	H-3,80	N-26,41
Encontrado	C-62,02	H-3,75	N-25,95

Espectro IR (Fig. 21) ν_{\max} : 3400, 3140 (N-H); 2220 (CN); 1680 (CO); 1625 (N-H); 1600; 1565; 1500; 1460; 1440; 1410; 1365; 1260; 750 y 700 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 22). δ = 11,8 (ancha, 1H, OH); 7,5-8,0 (m, 7H, 5H_{arom}, NH₂) ppm.

Espectro de masas. m/e: 213 (13), 212 (M⁺, 97), 211 (5), 184 (26), 171 (20), 170 (100), 169 (6), 143 (5), 142 (17), 141 (5), 129 (10), 115 (10), 104 (15), 103 (6), 77 (11), -76 (6), 51 (8), 44 (12), 43 (16).

2-Amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc)

Se disolvieron 0,848 gr. (0,004 moles) de 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxipirimidina (LIV) en 200 ml. - de acetato de etilo, se enfrió exteriormente con mezcla - de hielo y sal y se añadieron 6,7 ml. (0,004 moles) de di - solución etérea de diazometano. La cromatografía en pla - ca fina mostró la pirimidina XLIVc junto con un residuo de la pirimidina LIV de partida sin reaccionar. No se - añadió una nueva porción de diazometano para evitar meti - laciones secundarias indeseables. La disolución se con -

centró a sequedad y el producto se cromatografió en una - columna conteniendo 20 gr. de gel de sílice, eluyendo 0,72 gr. de producto cristalino. Rendimiento: 80,0%. Cristalizó de etanol en prismas grandes incoloros de p.f. 183 °C, que no se rebaja en un p.f. mixto con la pirimidina XLIVc obtenida con cianamida. Espectros IR superponibles.

4.9 - PREPARACION DE 6-AMINO-5-CIANO-2-CLORO-4-METILPIRIMIDINA.

Formación de la sal sódica XLVIb.

A una disolución de 0,46 gr. de sodio en 40 ml. de etanol absoluto se añadieron 0,84 gr. (0,02 moles) de cianamida, se agitó durante unos minutos la mezcla, y se añadieron 2,74 gr. (0,02 moles) de α -ciano- β -etoxicrotono nitrilo, observando tras breves instantes la cristalización de un sólido en el medio. Se interrumpió la agitación, se dejó continuar la cristalización, se completó - adicionando 40 ml. de éter etílico anhidro y se filtró el precipitado, obteniendo 2,83 gr. de producto cristalino. Rendimiento: 91,9%. No funde por debajo de 350 °C, tomando coloración marrón a partir de 270 °C.

Espectro IR (Fig. 23). ν_{max} : 2230, 2210, 2190, 2140 - (CN); 1530 (C=C, C=N); 1425; 1370; 1260; 960; 740 cm^{-1} .

6-Amino-5-ciano-2-cloro-4-metilpirimidina (XXXb)

Se suspendieron 2,31 gr. (0,015 moles) de la - sal sódica XLVIb en 80 ml. de éter etílico anhidro y, agi-
tando magnéticamente y enfriando externamente con hielo,
se pasó clorhídrico seco a través de la suspensión y se -
dejó reposar 12 horas en nevera. La mezcla de reacción -
monstró una mancha única en cromatografía en placa fina,
por lo que se concentró y se recrystalizó de etanol, obte-
niendo 2,07 gr. de cristales blancos de p.f. 252-3 °C. -
Rendimiento: 81,0%.

Microanálisis. Calculado para $C_6H_5N_4Cl$:

	C-42,75	H-2,96	N-33,25	Cl-21,02
Encontrado	C-42,62	H-2,94	N-33,09	Cl-21,31

Espectro IR (Fig. 24). ν_{\max} : 3350, 3320, 3150 (N-H); -
2230 (CN); 1660 (N-H); 1550; 1410; 1280; 1250; 1170; 1045;
985; 930; 780 y 690 cm^{-1} .

Espectro de masas. m/e: 170 (32), 169 (9), 168 (M^+ , 100)
141 (13), 133 (22), 132 (22), 107 (6), 92 (32), 67 (10),
66 (14), 65 (7), 64 (5), 62 (5), 43 (6), 42 (15).

4.10 - PREPARACION DE α -CIANO- β -UREIDOACRILATOS DE METILO
(LIX)

α -Ciano- β -ureidoacrilato de metilo (LIXa)

A una disolución de 0,46 gr. de sodio en 50 ml.

de metanol anhidro se añadieron 0,01 moles de N-cianoformimidato de etilo (XLIIIa) y 0,01 moles de cianacetato de metilo. Después de una hora a reflujo, se diluyó con agua la mezcla de reacción, se aciduló con ácido clorhídrico al 10 % y se filtró el precipitado formado, que se recrystalizó de metanol, obteniendo 0,70 gr. de cristales de p.f. 217-9 °C. Rendimiento: 41,4 %.

Microanálisis. Calculado para $C_6H_7N_3O_3$:

	C-42,60	H-4,14	N-24,87
Encontrado	C-42,50	H-4,21	N-25,07

Espectro IR. (Fig. 25). ν_{\max} : 3360, 3270, 3190 (N-H); 2240 (CN); 1740, 1690 (CO); 1610 (N-H); 1450; 1380; 1280; 1240; 1000; 950; 780 y 730 cm^{-1} .

α -Ciano- β -ureidocrotonato de metilo (LIXb)

Partiendo de 0,23 gr. de sodio, 0,01 moles de N-cianoacetimidato de etilo (XLIIIb) y 0,01 moles de cianacetato de metilo en 50 ml. de metanol anhidro, tras media hora de reflujo suave y la elaboración habitual, se filtró un sólido cuya recrystalización de metanol rindió 0,78 de cristales blancos de p.f. 193-5 °C. Rendimiento: 43,1 %.

Microanálisis. Calculado para $C_7H_9N_3O_3$:

	C-45,90	H-4,92	N-22,95
Encontrado	C-45,89	H-4,78	N-22,66

Espectro IR. ν_{max} : 3400, 3280, 3210 (N-H); 2220 (CN); 1730, 1680 (CO); 1635 (N-H); 1580; 1460; 1440; 1305; 1260; 1200; 1070; 1020; 950; 800 y 770 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 26). δ = 11,16 (s, 1H, NH); 7,45 (s, 2H, NH₂); 3,78 (s, 3H, CH₃O); 2,65 (s, 3H, CH₃) ppm.

Espectro de masas. m/e: 184 (3), 183 (M⁺, 33), 141 (7), - 140 (89), 122 (9), 110 (7), 109 (100), 108 (49), 82 (8), 68 (42), 66 (18), 44 (22), 43 (8), 42 (55).

α -Ciano- β -ureidocinamato de metilo (LIXc)

a) A partir de cianamida:

A una disolución de 0,92 gr. (0,04 at. gr.) de sodio en 100 ml. de metanol anhidro se añadieron 0,84 gr. (0,02 moles) de α -ciano- β -metoxycinamato de metilo (XLIIc). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante ocho - horas, se diluyó con agua y se aciduló, apareciendo un - precipitado blanco cristalino que se filtró. En las aguas madres se formó lentamente más precipitado en cantidad si- milar, que se filtró, recristalizando por separado ambas fracciones de metanol. Ambas presentan un p.f. de 168-9° que no se rebaja en un p.f. mixto, y juntas pesan 3,55gr., lo que supone un rendimiento del 72,4%.

Microanálisis. Calculado para C₁₂H₁₁N₃O₃:

	C-58,76	H-4,52	N-17,13
Encontrado	C-58,73	H-4,52	N-16,95

Espectro IR. ν_{max} : 3390, 3280, 3220 (N-H); 2230 (CN); 1730, 1690 (CO); 1630 (N-H); 1585; 1560; 1450; 1270; 1140; 1005; 790; 765; 700 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 10,91 (s, 1H, NH); 7,50 (s, 5H, C_6H_5); 7,30 (s, 2H, NH_2); 3,83 (s, 3H, CH_3O) ppm.

Espectro de masas. m/e: 245 (M^+ , 23), 223 (12), 222 - (100). 221 (14), 172 (10), 171 (89), 170 (8), 144 (10), - 128 (5), 116 (10), 105 (5), 104 (44), 89 (6), 77 (14), - 51 (8), 44 (6), 43 (5).

b) A partir de N-cianobencimidato de metilo:

A una disolución de 0,23 gr. de sodio en 50 ml. de metanol absoluto se añadieron 0,01 moles de cianacetato de metilo. Después de media hora de reflujo suave se diluyó la mezcla de reacción con agua y se aciduló con ácido clorhídrico diluido, filtrando el precipitado formado, que se recrystalizó de metanol, obteniendo 1,13 gr. de cristales de p.f. 168-9 °C. Rendimiento: 46,1%. En un p.f. mixto de este compuesto y el obtenido a partir de cianamida no se observó descenso. Espectros IR de ambos superponibles. Microanálisis satisfactorio.

α -Ciano- β -ureido-p-metoxycinamato de metilo (LIXg)

Una mezcla de 0,46 gr. de sodio, 2,61 gr. (0,01 moles) de α -ciano- β -metoxi-p-metoxycinamato de etilo (XLIIj), 0,42 gr. (0,01 moles de cianamida y 50 ml. de metanol anhidro se mantuvo a reflujo durante 7 horas, se

diluyó con agua hasta 500 ml. y se dividió en dos fracciones de 250 ml. Una de ellas se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico y se llevó a pH 5, observándose la formación local de precipitado a cada adición de ácido, que se redisolvió. Esta disolución se sometió a repetidas extracciones con cloroformo, sin observar residuo al concentrar. Se aciduló un poco más, formándose algo de precipitado, y se extrajo nuevamente con cloroformo, apareciendo una nueva cantidad de sólido al concentrar. La otra porción se aciduló a pH menor que 4, separando por filtración una cantidad similar de producto. Ambas fracciones se recrystalizaron por separado de etanol y se demostró su identidad, obteniendo en total 2,25 gr. de cristales prismáticos blancos de p.f. 179-81 °C. Rendimiento: 82,4 %.

Microanálisis. Calculado para $C_{13}H_{13}N_3O_4$:

	C-56,72	H-4,76	N-15,27
Encontrado	C-56,72	H-4,74	N-15,14

Espectro IR. ν_{\max} : 3450, 3300, 3200 (N-H); 2210 (CN); 1730, 1690 (CO); 1600 (N-H); 1580; 1550; 1505; 1460; 1275; 1250; 1135; 1030; 1000; 845; 790; 765 y 700 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 10,70 (s, 1H, NH); 6,95-7,53 (c, 4H, H_{arom}); 7,25 (s, 2H, NH_2); 3,83 (s, 3H, CH_3O); 3,80 (s, 3H, CH_3O) ppm.

Espectro de masas. m/e: 276 (5), 275 (M^+ , 35), 258 (7), 233 (14), 232 (100), 231 (8), 202 (10), 201 (80), 200 (6), 174 (19), 164 (5), 159 (7), 158 (41), 149 (10), 135 (9), 134 (35), 44 (32), 43 (21).

4.11 - PREPARACION DE 5-CIANOURACILOS (XXV)

5-Cianouracilo (XXVb)

0,36 gr. (0,002 moles) de α -ciano- β -ureidocrotonato de metilo (LIXb) se disolvieron en 20 ml. de disolución acuosa 2 N de sosa. Después de 3 horas a temperatura ambiente se aciduló la disolución con ácido clorhídrico diluido, se filtró el precipitado formado y se recristalizó de metanol, obteniendo 0,50 gr. de cristales - de p.f. 285 °C (desc.). Rendimiento: 41,0 %.

Microanálisis. Calculado para $C_6H_5N_3O_2$:

	C-47,68	H-3,31	N-27,81
Encontrado	C-47,78	H-3,50	N-27,57

Espectro IR. ν_{\max} : 3200, 3050, 2850; 2240 (CN); 1740, 1680 (CO); 1600; 1520; 1440; 880; 770 y 740 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 11,77 (ancha, 2H, OH) (Con TFA esta señal se escinde en dos, a 11,60 y 11,37 ppm); 2,30 (s, 3H, CH_3) ppm.

5-Ciano-6-feniluracilo (XXVc)

Se disuelven 0,49 gr. (0,002 moles) de α -ciano- β -ureidocinamato de metilo (LIXc) en 20 ml. de sosa 2 N y se deja reposar la disolución durante dos horas. Al acidular con ácido clorhídrico diluido precipita un sólido - que se filtra y se recristaliza de metanol, obteniendo -

0,35 gr. de cristales de p.f. 296-8 °C. Rendimiento: -
80,2 %.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_7N_3O_2$:

	C-61,97	H-3,31	N-19,71
Encontrado	C-61,76	H-3,47	N-19,65

Espectro IR. ν_{\max} : 3100, 3000, 2800; 2230 (CN); 1720, 1670 (CO); 1590; 1560; 1510; 1485; 1400; 1430; 1210; 1040; 765; 745; 700 y 690 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 11,90 (s, 2H, OH); 7,70 (s, 5H, C_6H_5) ppm.

Espectro de masas. m/e: 214 (24), 213 (M^+ , 100), 185 (30), 171 (8), 170 (26), 142 (3), 127 (4), 105 (20), 104 (84), 77 (20), 51 (8), 44 (9).

4.12 - PREPARACION DE 5-CIANO-6-HIDROXIPYRIMIDINAS (LX)

5-Ciano-6-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-2-propoxipirimidina (LXa)

Se disolvieron 0,46 gr. de sodio en 50 ml de propanol anhidro y se añadieron 0,42 gr. (0,01 mol) de cianamida y 2,47 gr. (0,01 mol) de α -ciano- β -metoxi-p-metoxicinamato de metilo (XLIIIf). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo ininterrumpido, siguiendo su evolución por cromatografía en placa fina, tomando muestras a intervalos regulares. Las alícuotas se dividieron en dos mita

des, diluyendo una de ellas con acetona y llevándola directamente a la placa fina, y acidulando la otra con ácido clorhídrico y extrayéndola con éter, estudiando por cromatografía en placa fina este extracto. En el cromatograma de la mezcla de reacción diluida se observó la desaparición total del producto XLIf de partida y la presencia de la sal intermedia LXI transesterificada, junto con la aparición e incremento progresivo de intensidad de una mancha correspondiente a un producto nuevo. Al acidular las alícuotas de la mezcla de reacción se formó siempre precipitado, consistente al principio en el α -ciano- β -ureido-p-metoxycinamato de propilo, procedente de la hidrólisis de la sal intermedia LXI no ciclada, y más tarde en mezcla de este compuesto con el producto nuevo LXa. El desarrollo del producto nuevo es intermedio entre el de la sal y el de su producto de hidrólisis ácida, estando la reacción de hidrólisis en competencia con la de ciclación. La mancha del producto de hidrólisis fue disminuyendo de intensidad y la del producto ciclado fue aumentando de intensidad hasta convertirse en el producto único al cabo de 8 días de reflujo. Al enfriarse la mezcla de reacción cristalizó un sólido soluble en agua, que se filtró. Una muestra se recrystalizó de etanol, identificándolo como la sal sódica de la hidroxipirimidina LXa. Esta sal se disolvió en agua y se reprecipitó acidulando, cristalizando el sólido formado de metanol en buenos prismas de p.f. 229-30 °C. La acidulación de las aguas madres procedentes de la primera filtración proporcionó otra porción de este compuesto, que se recrystalizó y se

comprobó su identidad con la anterior. Se obtuvieron en conjunto 2,51 gr. de producto, que suponen un rendimiento del 88,0%.

Microanálisis. Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_3$:

	C-63,14	H-5,29	N-14,73
Encontrado	C-62,98	H-5,11	N-15,00

Espectro IR (Fig. 27). ν_{\max} : 3150-2400; 2220 (CN); - 1660 (CO); 1580; 1540; 1510; 1390; 1315; 1265; 1190; 1075; 1030; 945; 845; 790; 705 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,35 (c, 4H, H_{arom}); 4,33 (t, 2H, - CH_2O); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ph}$); 1,77 (m, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); - 0,97 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$) ppm.

Espectro de masas. m/e : 286 (10), 285 (M^+ , 56), 244 (19), 243 (100), 242 (21), 227 (6), 215 (16), 202 (8), 201 (27), 200 (62), 199 (14), 171 (9), 158 (6), 157 (5), 135 (7), - 134 (28), 119 (5), 44 (90), 43 (17), 41 (20).

5-Ciano-2-etoxi-6-hidroxi-4-(p-metoxifenil)pirimidina
(LXb)

Se disolvieron 0,46 gr. (0,02 at. gr.) de sodio en 50 ml. de etanol absoluto y se añadieron 0,42 gr. (0,01 mol) de cianamida y 2,47 gr. (0,01 mol) de α -ciano- β -metoxi-p-metoxicinamato de metilo (XLIIIf). Se sometió la mezcla a reflujo siguiendo el curso de la reacción como en la preparación anterior. Al cabo de 8 días de reflujo se dejó enfriar la mezcla de reacción, sin esperar a que es-

ta se completase, cristalizando un sólido en su seno, que se filtró. Una muestra se recrystalizó de etanol, caracterizándola como la sal sódica de la hidroxipirimidina. - El resto se disolvió en agua y se reprecipitó acidulando, recrystalizando el sólido filtrado de metanol, obteniendo 1,47 gr. de agujas blancas de p.f. 231-2 °C. Rendimiento: 54,3%. La acidulación de las aguas madres procedentes de la filtración de la mezcla de reacción suministró 1,05 gr. de α -ciano- β -ureido-p-metoxycinamato de etilo impurificado por la 6-hidroxipirimidina Ixb

Microanálisis. Calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_3$:

	C-61,98	H-4,83	N-15,49
Encontrado	C-61,89	H-4,83	N-15,78

Espectro IR. ν_{\max} : 3150-2400; 2220 (CN); 1660 (CO); - 1580; 1540; 1510; 1400; 1315; 1265; 1180; 1070; 1030; - 1015; 915; 855; 790; 705 cm^{-1} .

Espectro RMN. δ = 7,35 (c, 4H, H_{arom}); 4,43 (t, 2H, CH_2O) 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ph}$); 1,33 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$) ppm.

Espectro de masas. m/e: 272 (18), 271 (M^+ , 100), 270 (7), 256 (15), 244 (9), 243 (64), 242 (18), 228 (6), 227 (26), 215 (28), 202 (8), 201 (29), 200 (71), 199 (24), 172 (7), 171 (17), 159 (5), 158 (7), 157 (11), 135 (10), 134 (46), 119 (8), 114 (8), 77 (7), 44 (57).

5-Ciano-6-hidroxi-4-(o-metilfenil)-2-propoxipirimidina
(LXc)

Se preparó una disolución conteniendo 0,46 gr. de sodio en 50 ml. de propanol absoluto, a la que añadieron 0,42 gr. de cianamida (0,01 mol) y 2,51 gr. (0,01 mol) de α -ciano- β -metoxi-o-metilcinamato de metilo (XLIId). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante una semana, se diluyó con agua, se aciduló y se filtró el precipitado así formado, que se recristalizó de benceno, obteniendo 1,81 gr. de cristales prismáticos de p.f. 179-80 °C. - Rendimiento: 67,2%.

Microanálisis. Calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_2$:

	C-66,88	H-5,62	N-15,60
Encontrado	C-66,60	H-5,66	N-15,73

Espectro IR. ν_{\max} : 3200-2400; 2230 (CN); 1670 (CO); - 1580; 1540; 1320; 1070; 965; 945; 895; 800; 780; 750; - 730; 660 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 28). δ = 10,77 (s, 1H, OH, NH); 7,03 (m, 4H, H_{arom}); 4,27 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}$); 2,32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$) 1,68 (m, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); 0,87 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$) ppm.

Espectro de masas. m/e: 270 (13), 269 (M^+ , 71), 228 (18), 227 (100), 226 (21), 210 (16), 201 (21), 200 (16), 199 - (17), 185 (16), 184 (85), 183 (12), 157 (11), 156 (35), - 155 (27), 129 (21), 128 (12), 117 (13), 116 (11), 77 (7), 44 (20), 43 (40), 41 (28).

4.13 - ENSAYOS DE DIAZOTACION DE 6-AMINO-5-CIANO-4-FENIL-2-METOXIPYRIMIDINA.

Ensayo con ácido nitrosilsulfúrico.

Se disolvió 1 gr. (0,014 moles) de nitrito sódico en 20 ml. de ácido sulfúrico concentrado, enfriado - en baño de hielo, y se añade lentamente una suspensión de 2,26 gr. de 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina - (XLVc) en 20 ml. de ácido acético. Se observó desprendimiento de burbujas y la disolución quedó clara. La mezcla de reacción se echó sobre agua y se neutralizó con sosa diluida, formándose un precipitado que pesó 1,96 gr. y que se identificó como la pirimidina XLVc de partida inalterada.

6-Amino-5-ciano-4-fenil-2-hidroxipirimidina (LXIV)

A una suspensión de 1,73 gr. (0,0078 moles) de la pirimidina XLVc en 100 ml de ácido acético enfriado exteriormente con hielo, se añadió con agitación una disolución fría de 1,02 gr. de nitrito sódico en ácido sulfúrico monohidratado, preparado a partir de 187,4 ml. de sulfúrico concentrado (98%) y 55,0 ml. de agua. La mezcla de reacción permaneció durante 48 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se llevó a pH=5, formándose un abundante precipitado, que se filtró y pesó 1,66 gr. - una vez seco. Este producto se mostró soluble en ácidos y bases diluidas y cromatográficamente puro. Rendimiento cuantitativo. Recristalizó de ácido acético en prismas -

de p.f. 345-7 °C.

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_8N_4O$:

	C-62,24	H-3,80	N-26,40
Encontrado	C-61,97	H-3,68	N-26,64

Espectro IR (Fig. 31). ν_{\max} : 3500-2500 (OH), con máximos a 3470, 3320, 3080 (N-H); 2220 (CN); 1670, 1635 - (N-H); 1565; 1545; 1495; 1440; 1300; 1155; 1120; 1000; - 890; 790; 780; 760; 745; 695 cm^{-1} .

Espectro de masas. m/e: 213 (19), 212 (M^+ , 97), 211 (100) 170 (17), 169 (55), 168 (25), 142 (13), 141 (18), 129 (6), 115 (6), 104 (16), 77 (24), 76 (7), 51 (14), 44 (64), 43 (12).

4.14 - PREPARACION DE s-TRIAZINAS. (XXXVII)

2-Amino-4-metoxi-s-triazina (XXXVIIa)

Se disolvieron 0,46 gr. de sodio en 50 ml. de metanol absoluto y se añadieron 0,42 gr. de cianamida y 0,01 mol de N-cianoformimidato de etilo (XLIIIa). Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo durante tres horas se concentró a mitad de volumen, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase etérea, una vez seca, se concentró y el residuo se recristalizó de metanol, obteniendo 0,112 gr. de cristales blancos de p.f. 186-7 °C. Rendimiento: 8%.

Microanálisis. Calculado para $C_4H_6N_4O$:

	C-38,09	H-4,76	N-44,44
Encontrado	C-37,82	H-4,66	N-44,74

Espectro IR (Fig. 29). ν_{\max} : 3280, 3140 (N-H); 1680 (N-H); 1600; 1545; 1470; 1455; 1390; 1340; 1310; 1250; 1050; 950; 820; 710 cm^{-1} .

Espectro RMN (Fig. 30). δ = 8,23 (s, 1H, H_{triaz}); 7,43 (ancha, 2H, NH_2); 3,83 (s, 3H, CH_3O) ppm.

2-Amino-4-metil-6-metoxi-s-triazina (XXXVIIb)

Partiendo de 0,01 mol de N-cianoacetimidato de etilo (XLIIIb) y utilizando idénticas cantidades de los demás reactivos y el mismo procedimiento de la preparación anterior, recristalizando también de metanol, se obtuvieron 0,08 gr. de cristales de p.f. 255-6 °C. Rendimiento: 5,7%.

Microanálisis. Calculado para $C_5H_8N_4O$:

	C-42,84	H-5,75	N-39,98
Encontrado	C-42,57	H-5,87	N-40,08

Espectro IR. ν_{\max} : 3320, 3140 (N-H); 1660 (N-H); 1565; 1460; 1370; 1345; 1020; 940; 820 cm^{-1} .

Este mismo producto fue obtenido también con clorhidrato de O-metilisourea.

2-Amino-4-fenil-6-metoxi-s-triazina (XXXVIIc)

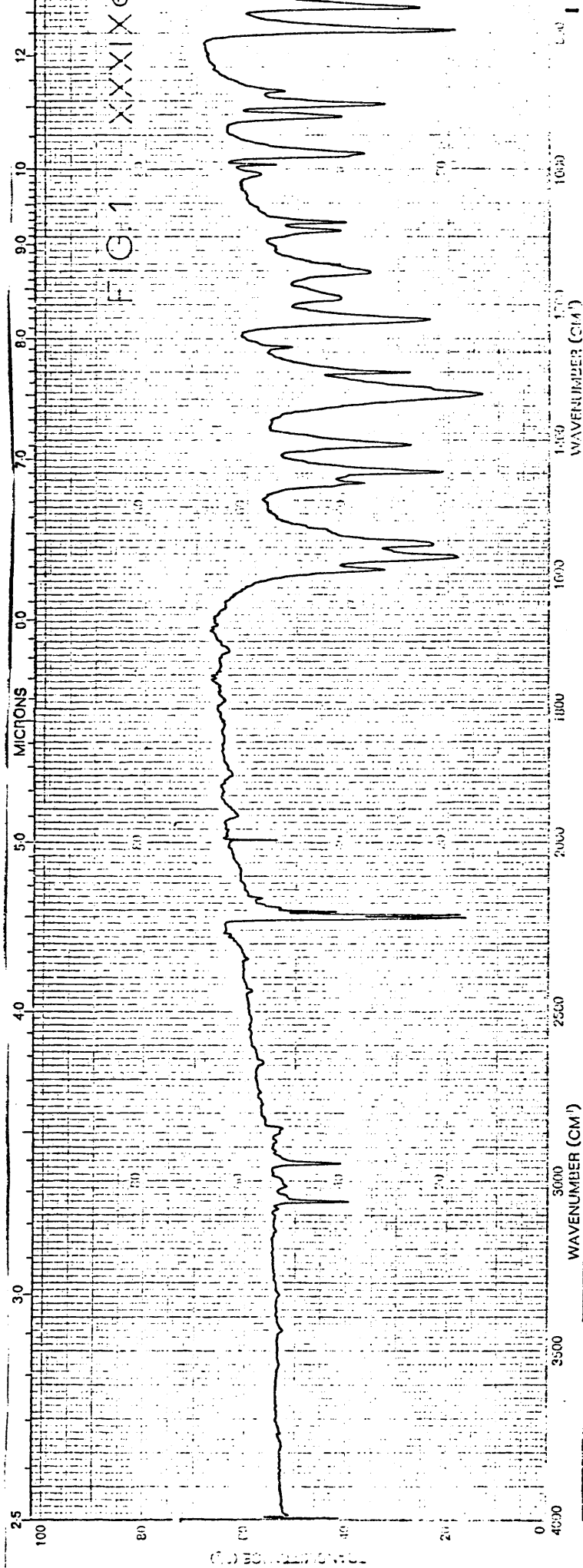
Del mismo modo que en las preparaciones anteriores, pero partiendo de 0,01 mol de N-cianobencimidato de metilo (XLIIIc). El residuo concentrado se recrystalizó de metanol-agua, obteniendo 0,05 gr. de producto de p.f. 154-5 °C. Rendimiento: 2,5%.

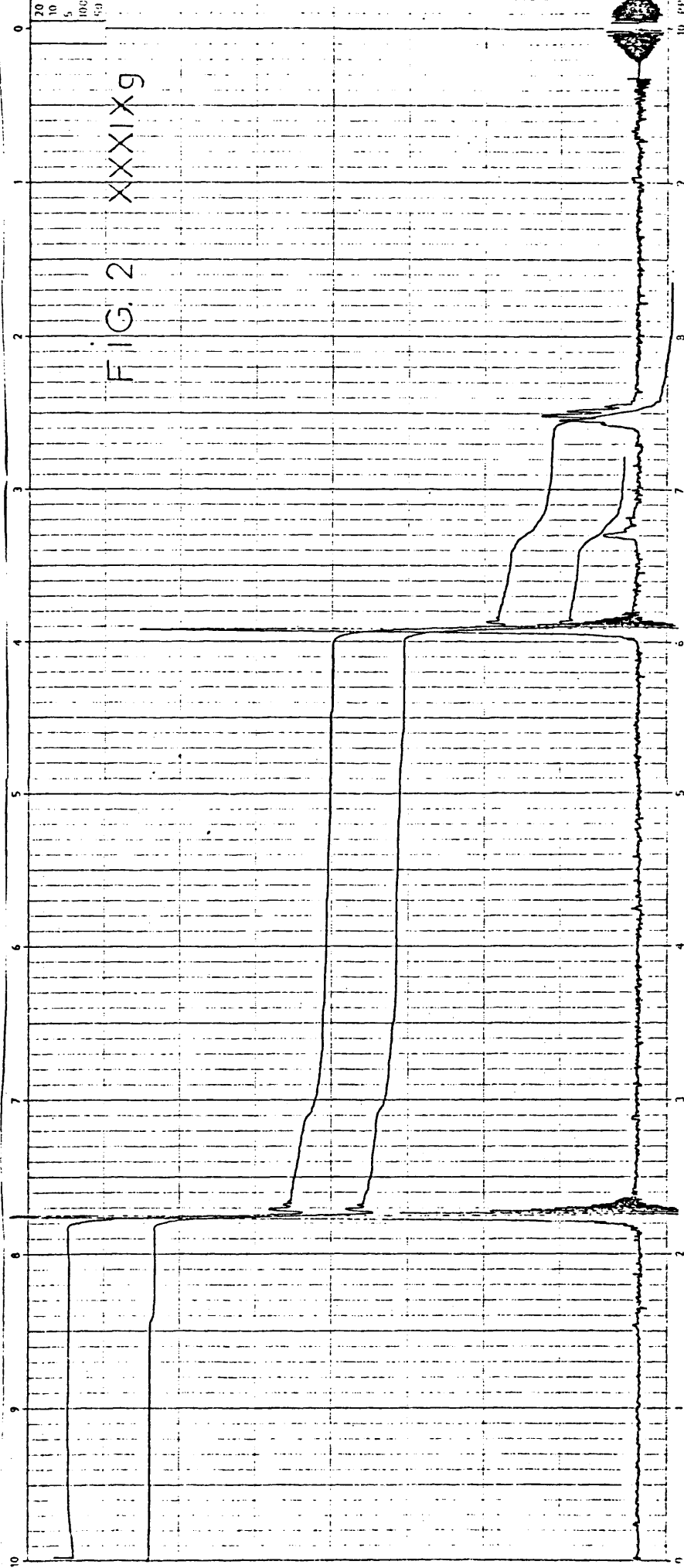
Microanálisis. Calculado para $C_{10}H_{10}N_4O$:

	C-59,40	H-4,95	N-27,72
Encontrado	C-59,19	H-4,89	N-27,42

Espectro IR. ν_{\max} : 3400, 3320, 3150 (N-H); 1660, 1640 (N-H); 1550; 1510; 1490; 1400; 1370; 1010; 830; 790; 710 cm^{-1} .

5 . - C O L É C C I O N D E E S P E C T R O S .





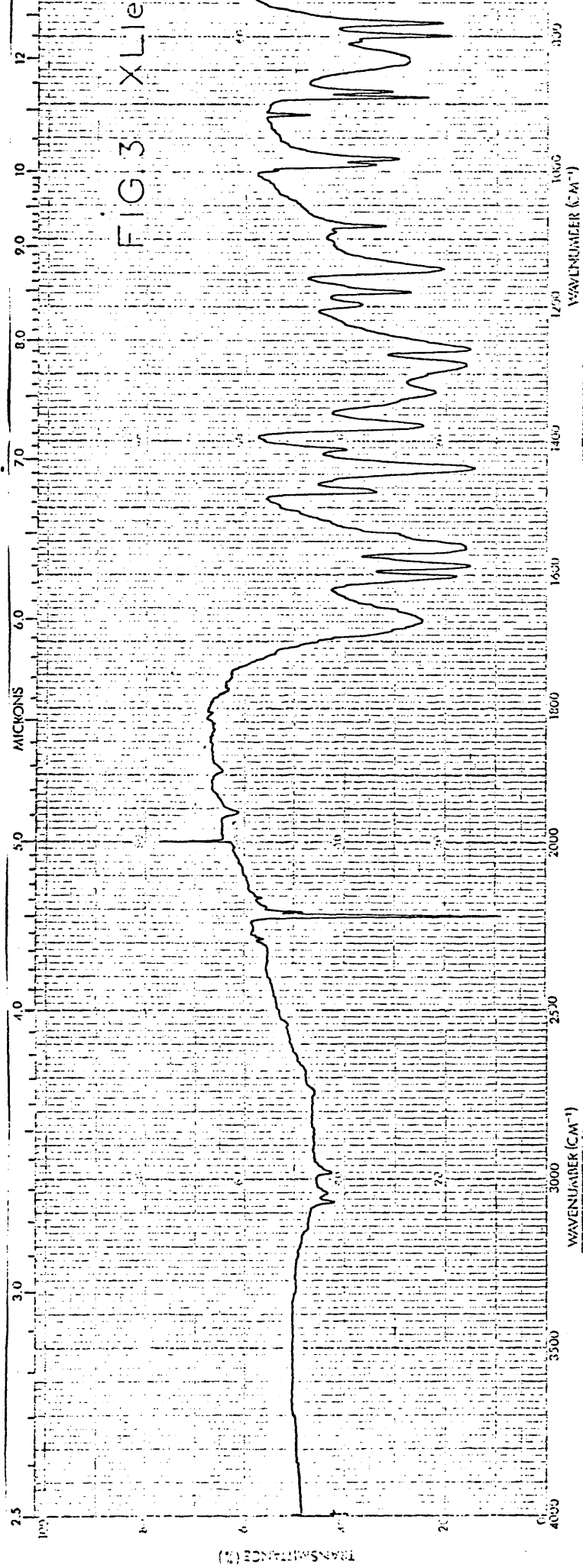


FIG. 4 XLIIe

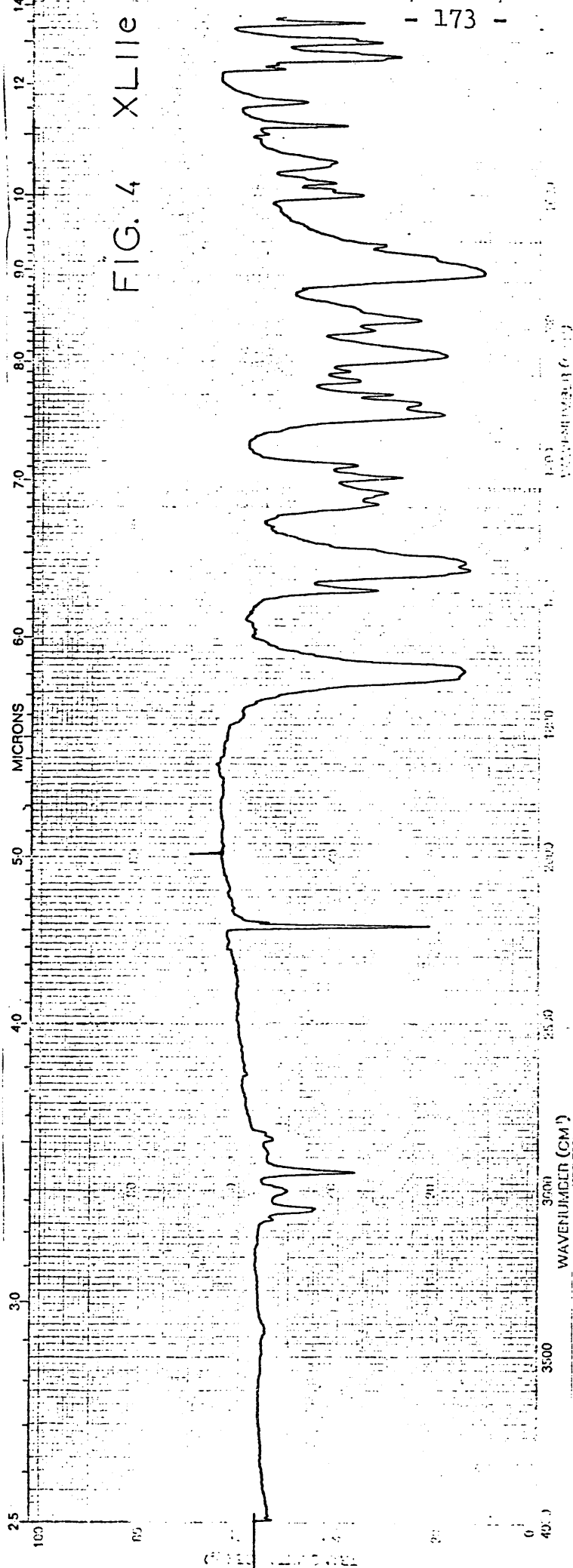
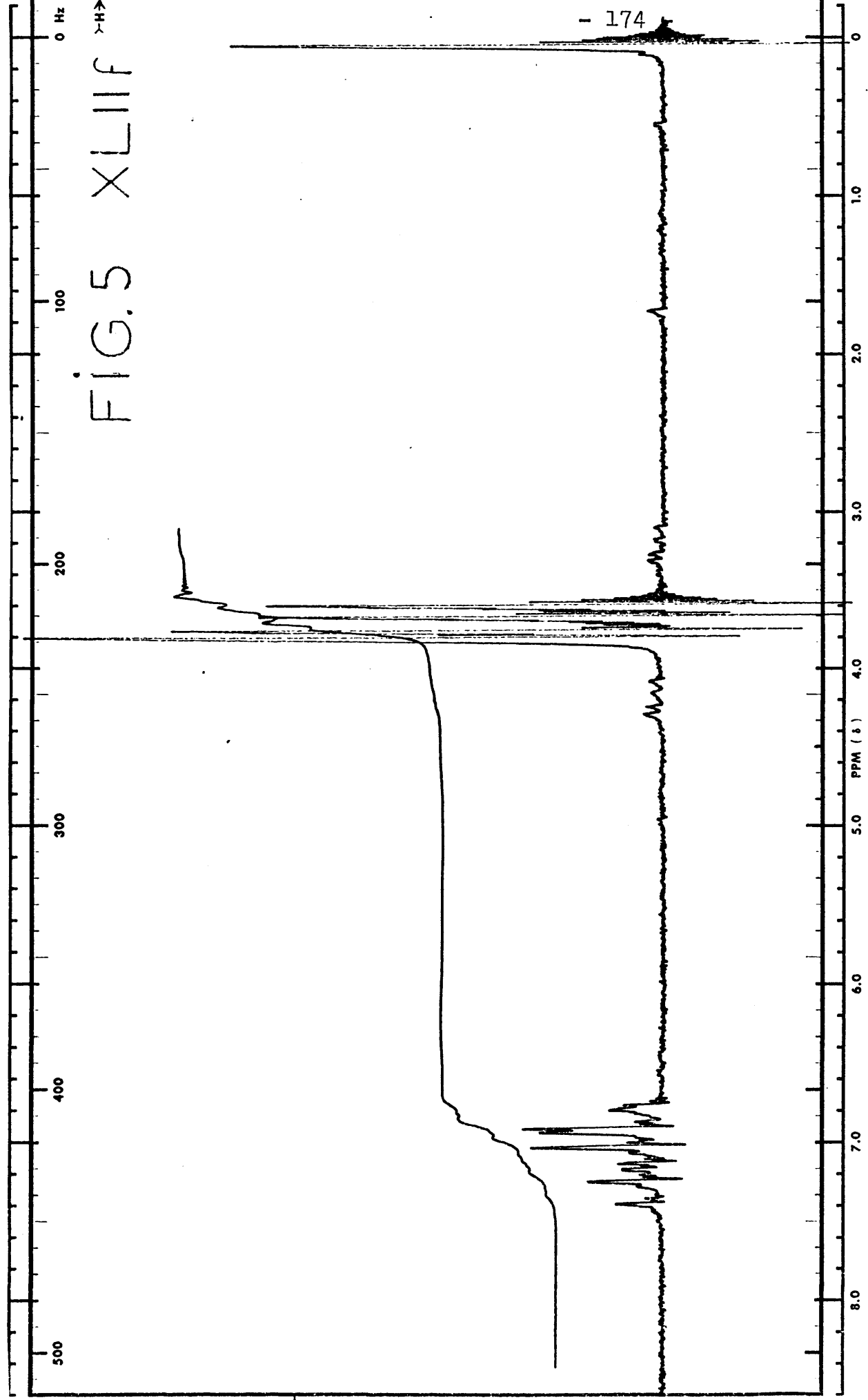
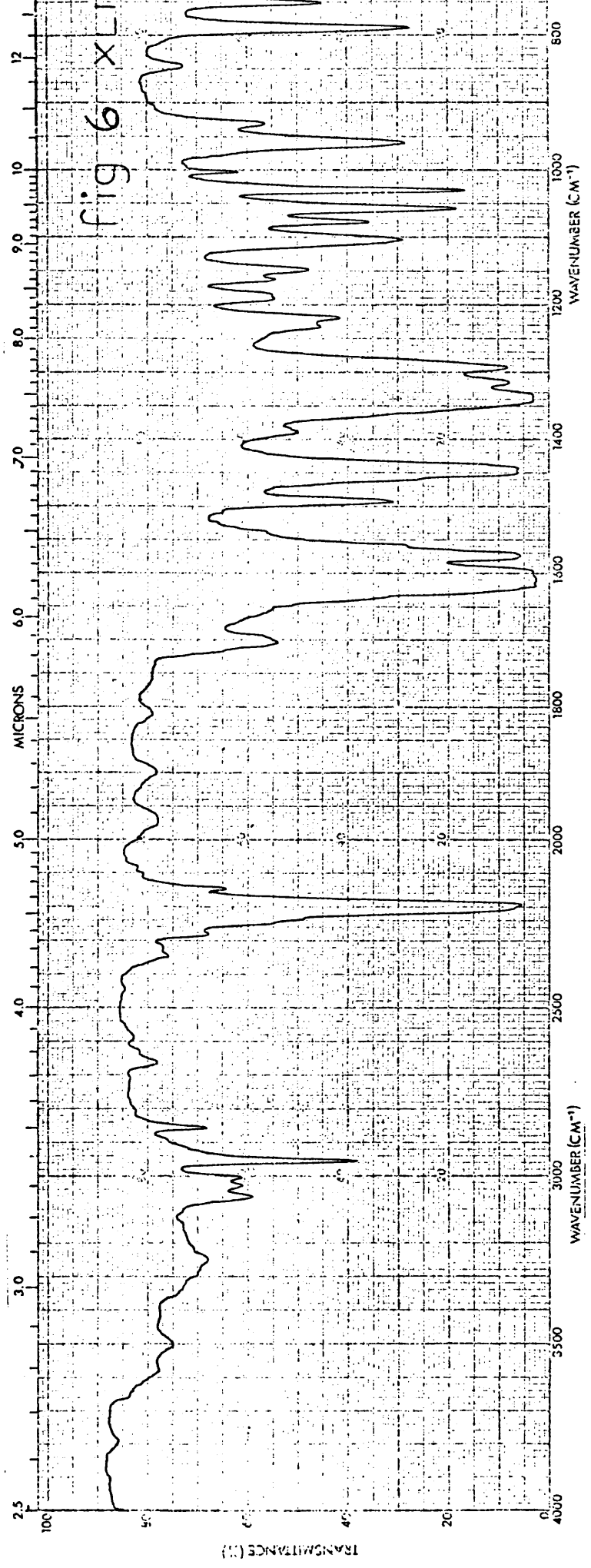
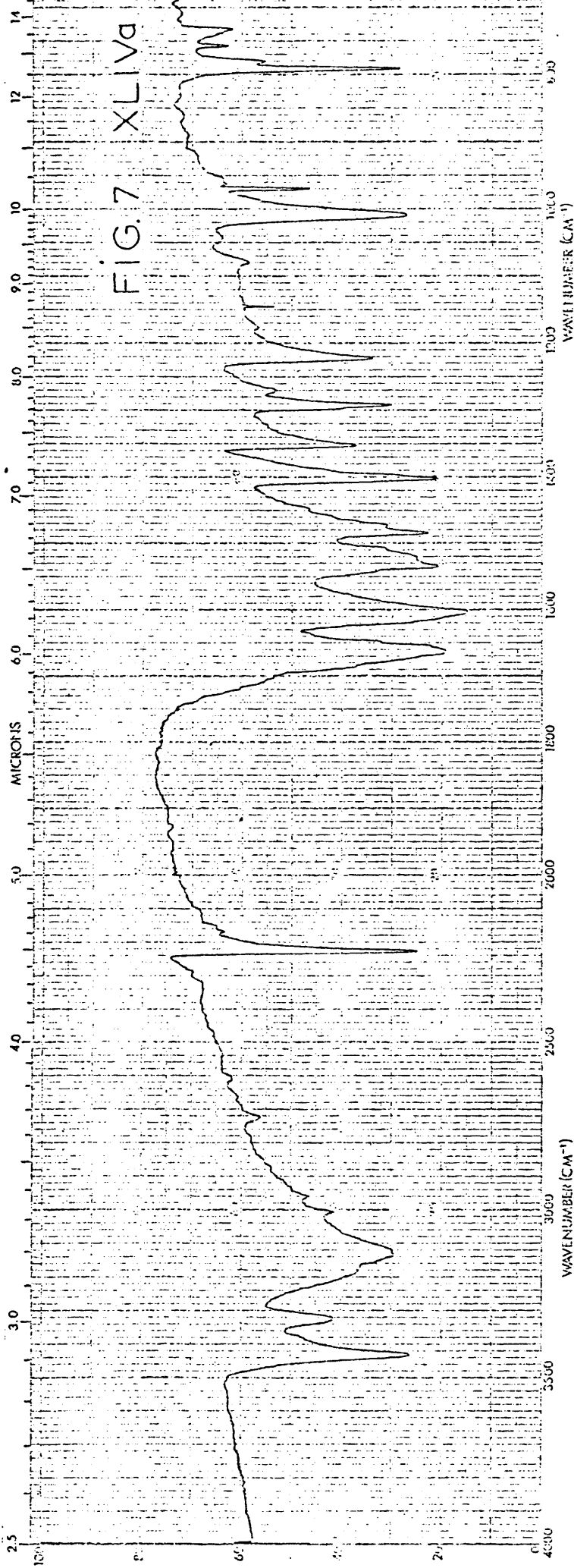
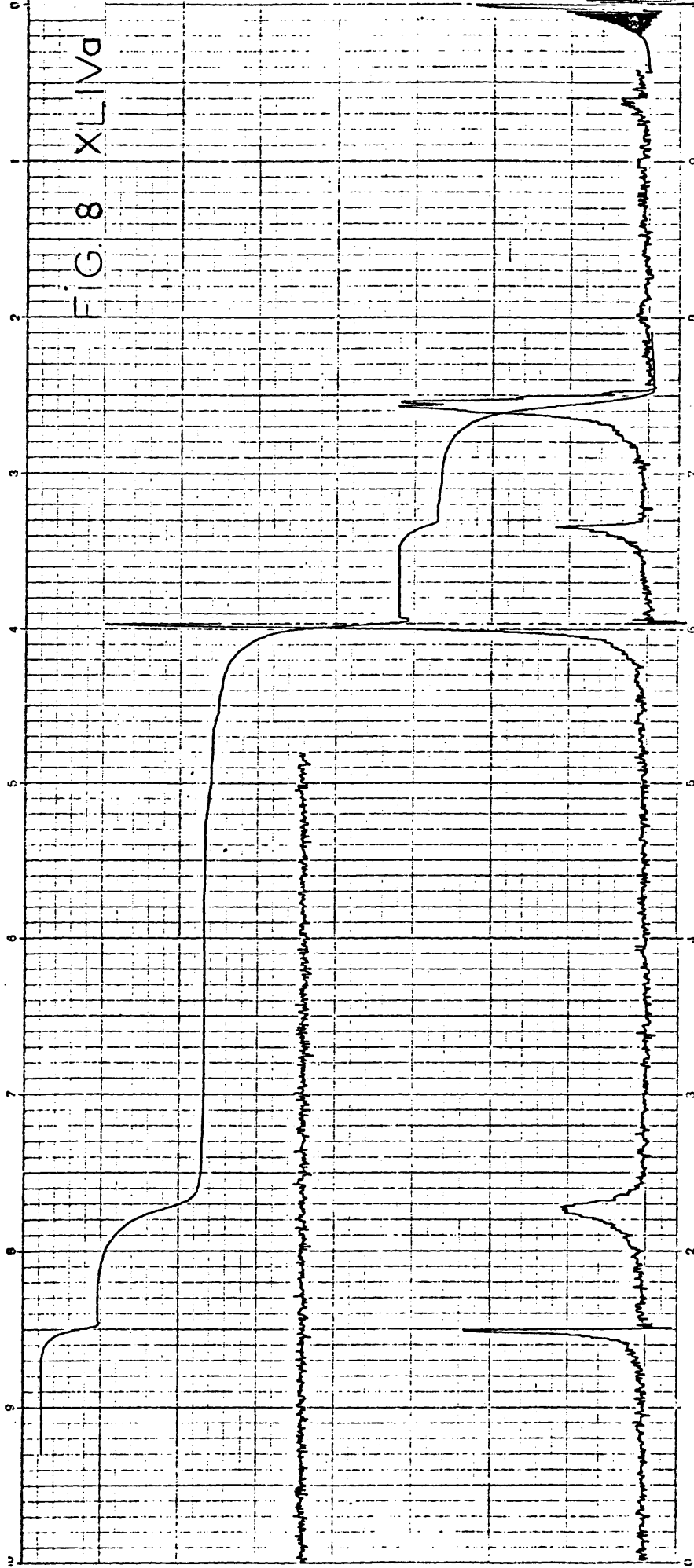


FIG. 5 XLIIIF









200
150

500
400
300

750
600
450

1000
800
600
(50)
(40)
(30)

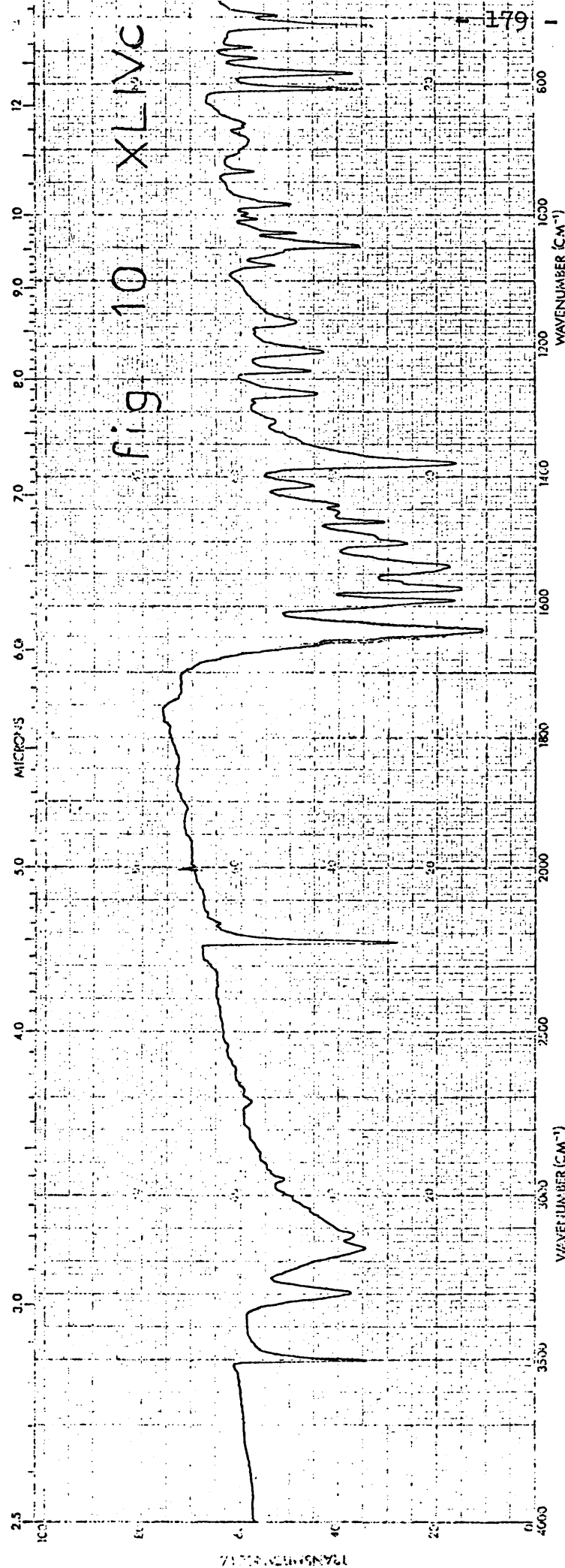
54.20 = -0.2H₃

W.P. 2586
11.5.11

16.5.10

16.5.10

16.5.10



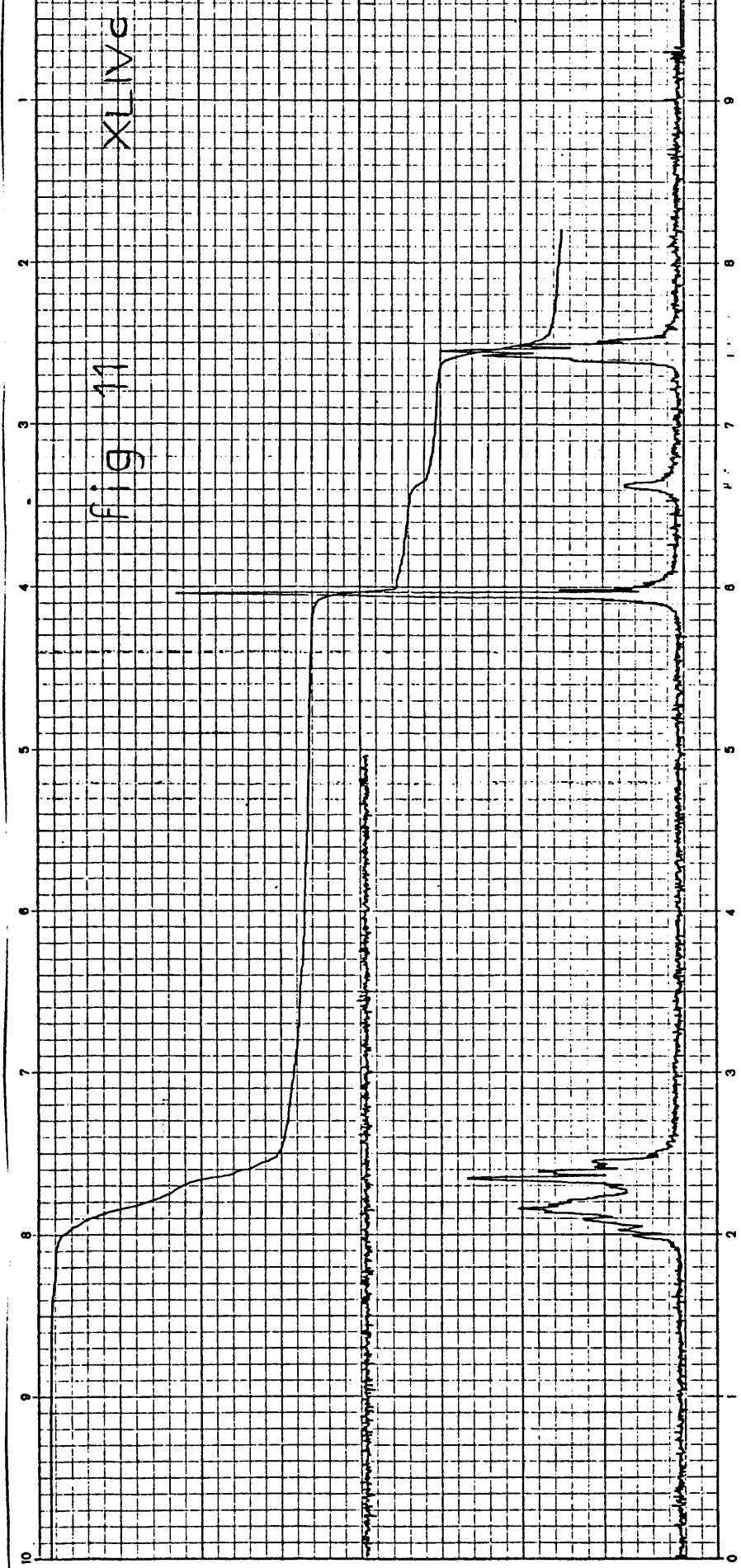
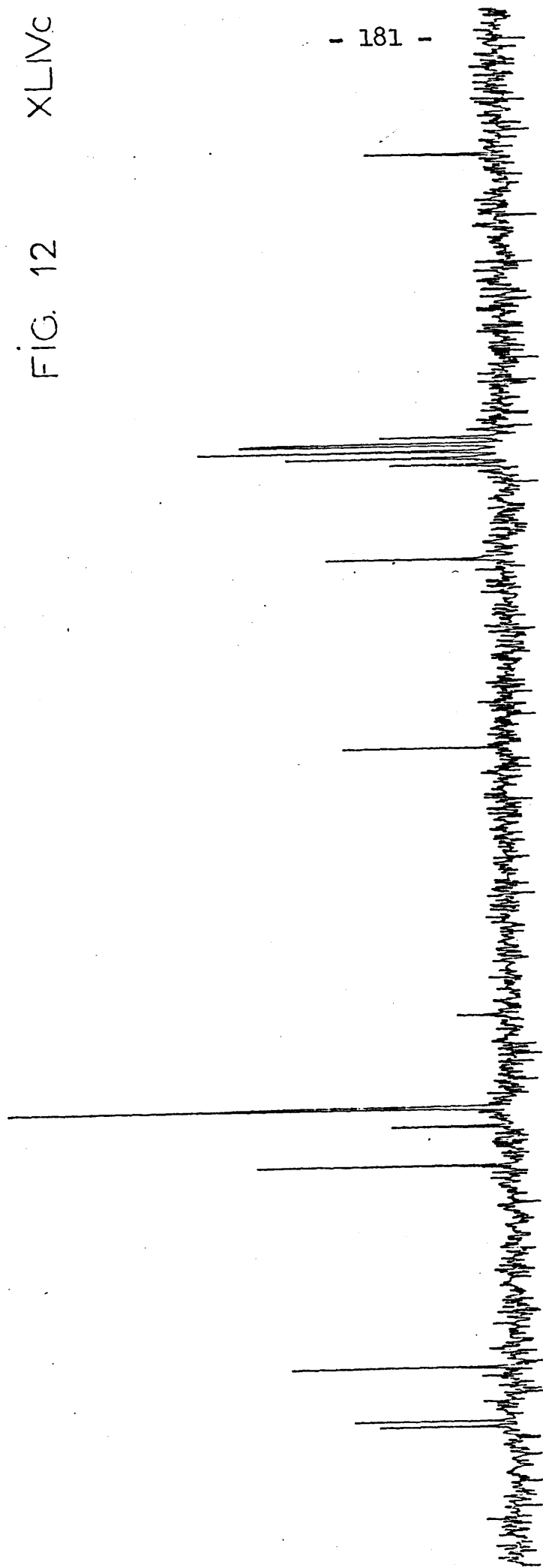
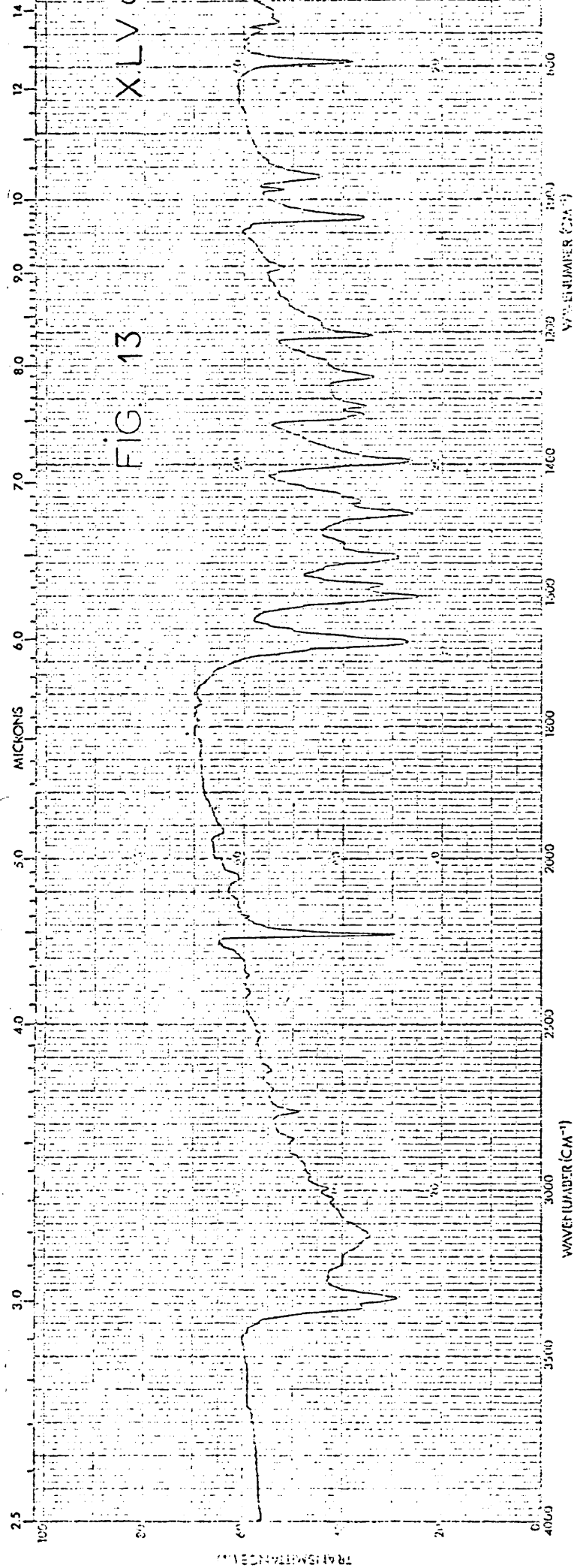
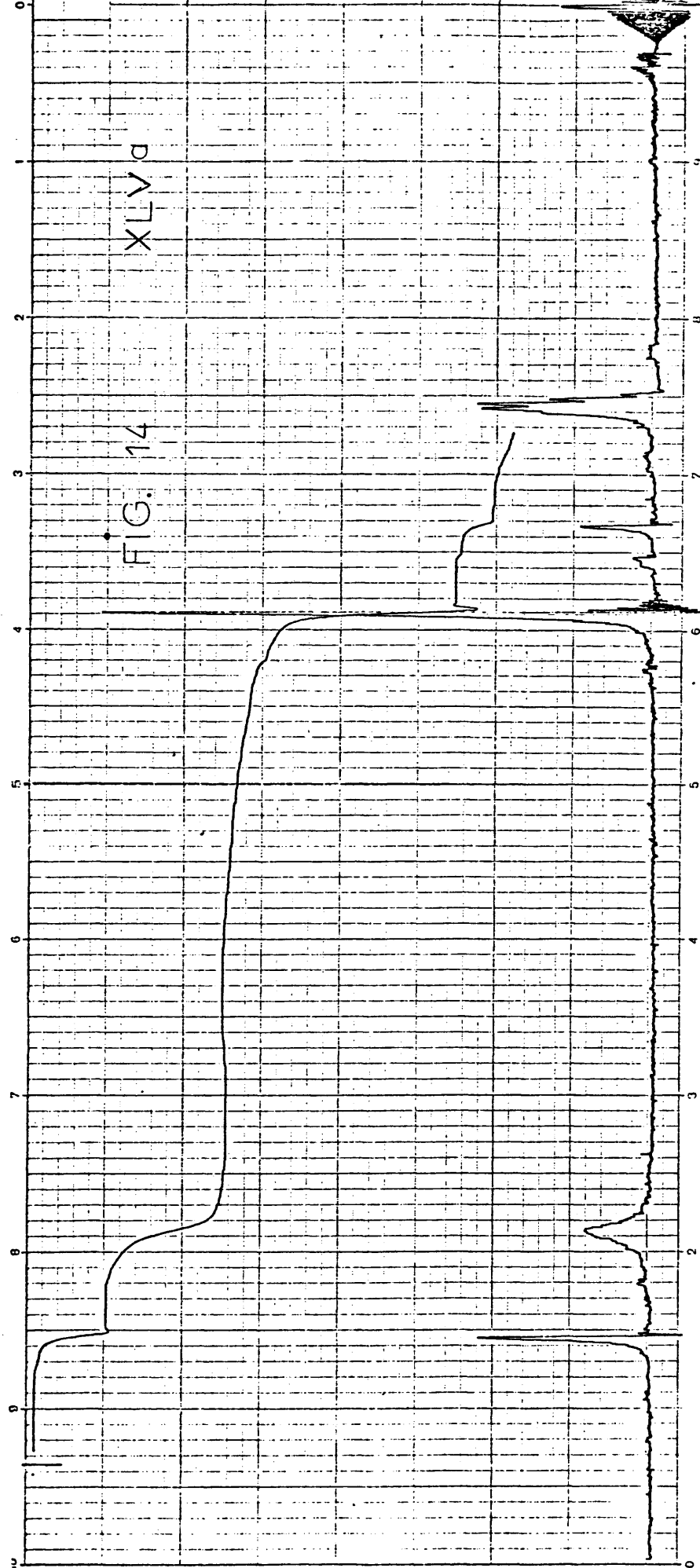


FIG. 12 XLIVc

- 181 -







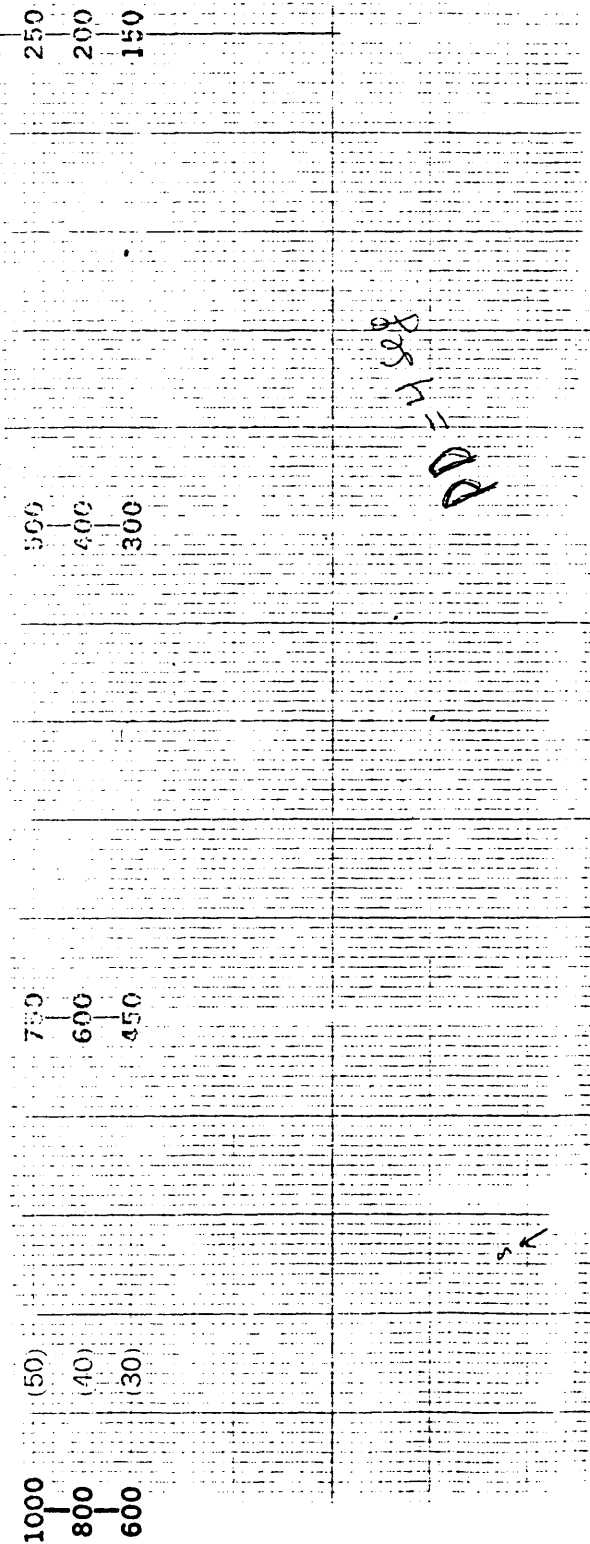
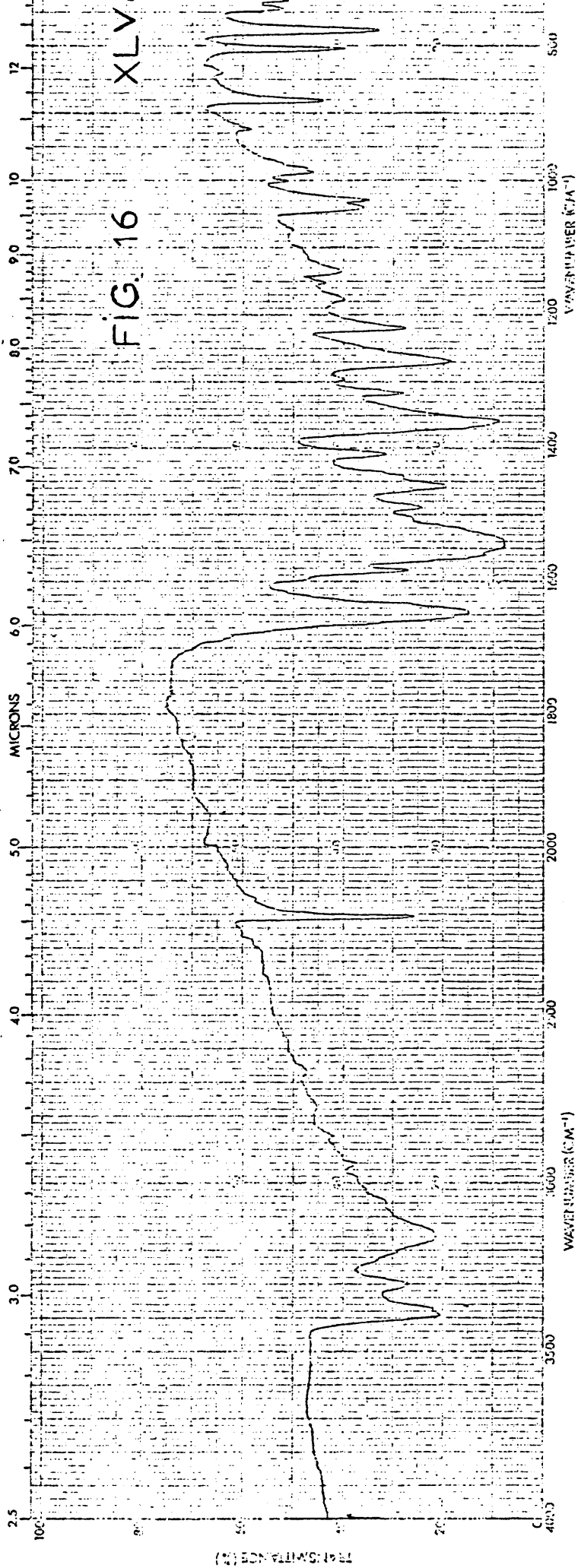


FIG. 15 XLV a

55.02

2.13
3.4

5.7



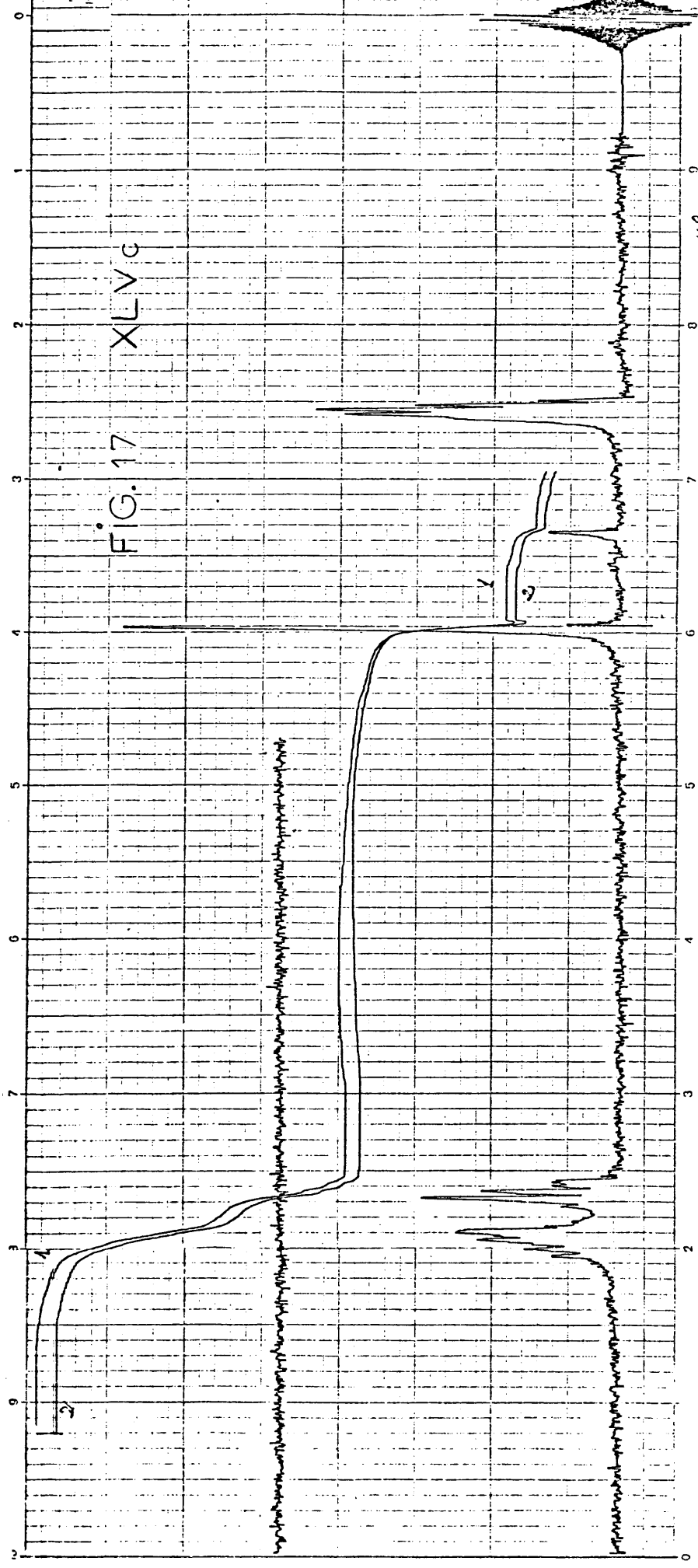
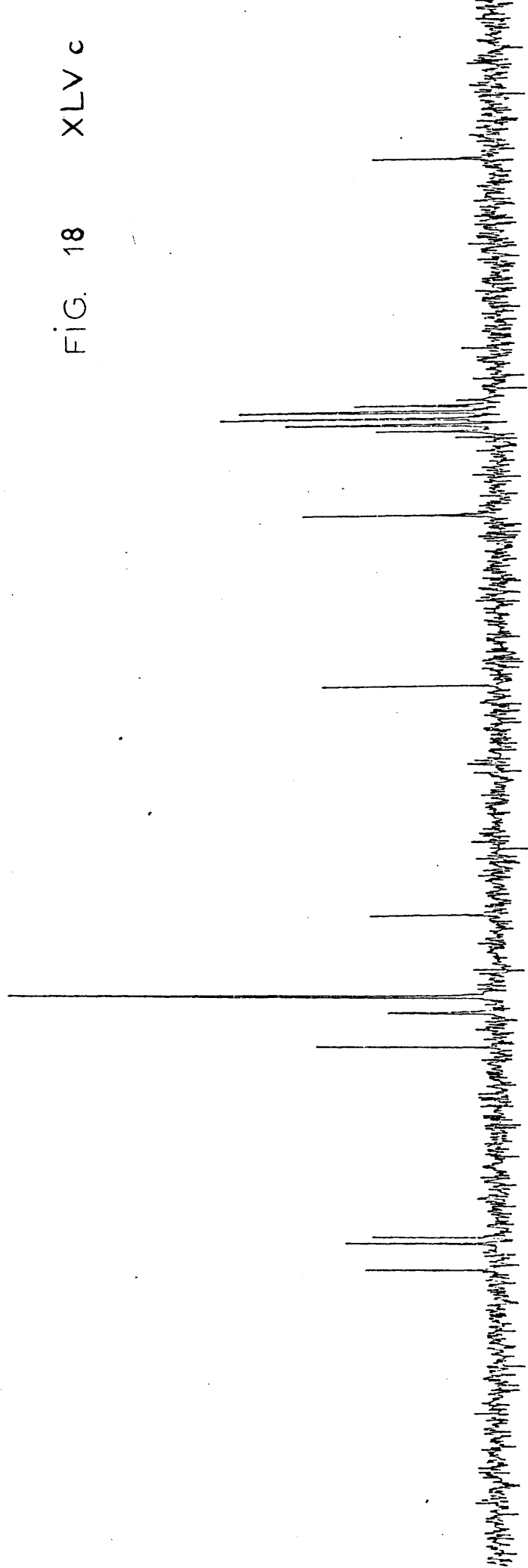
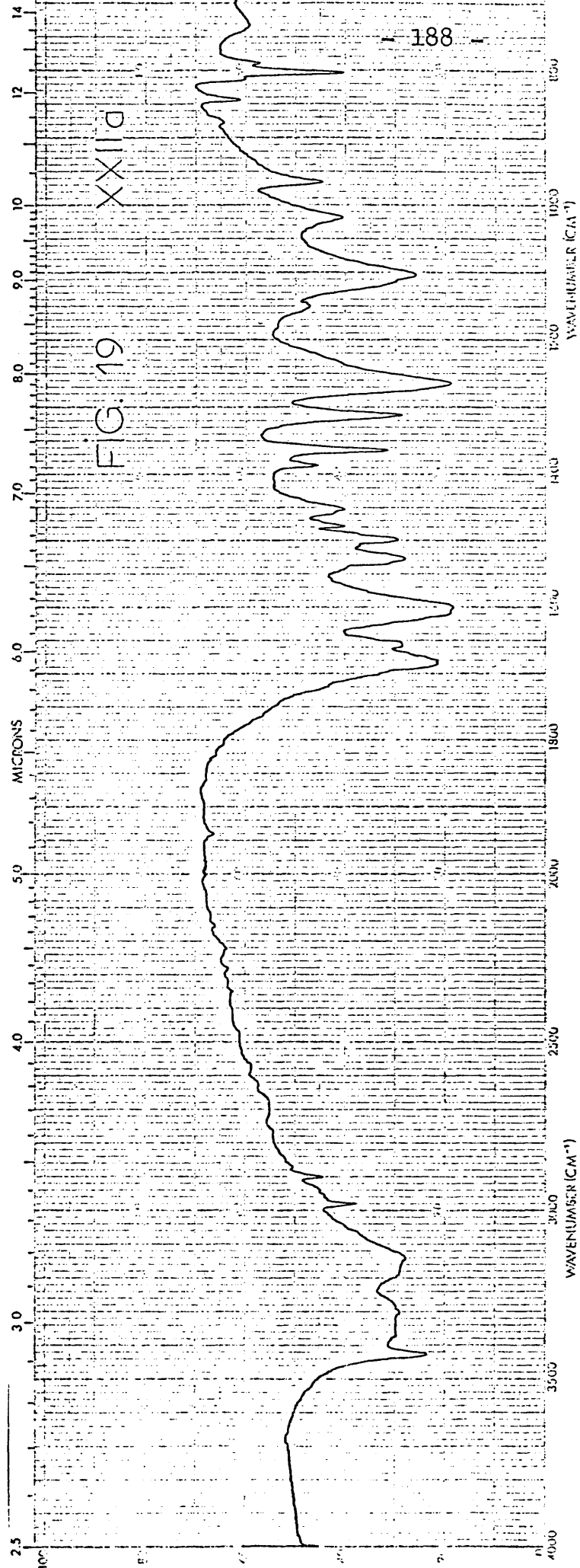
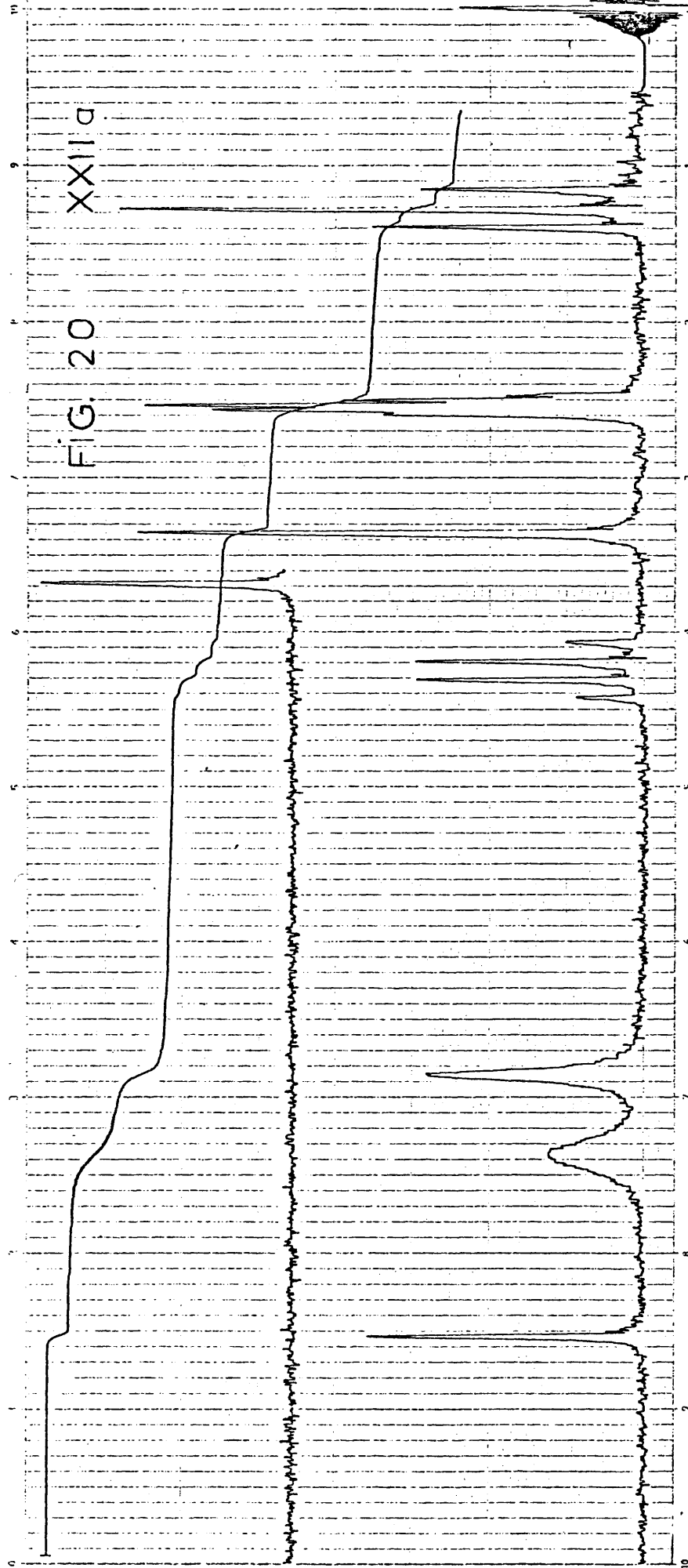
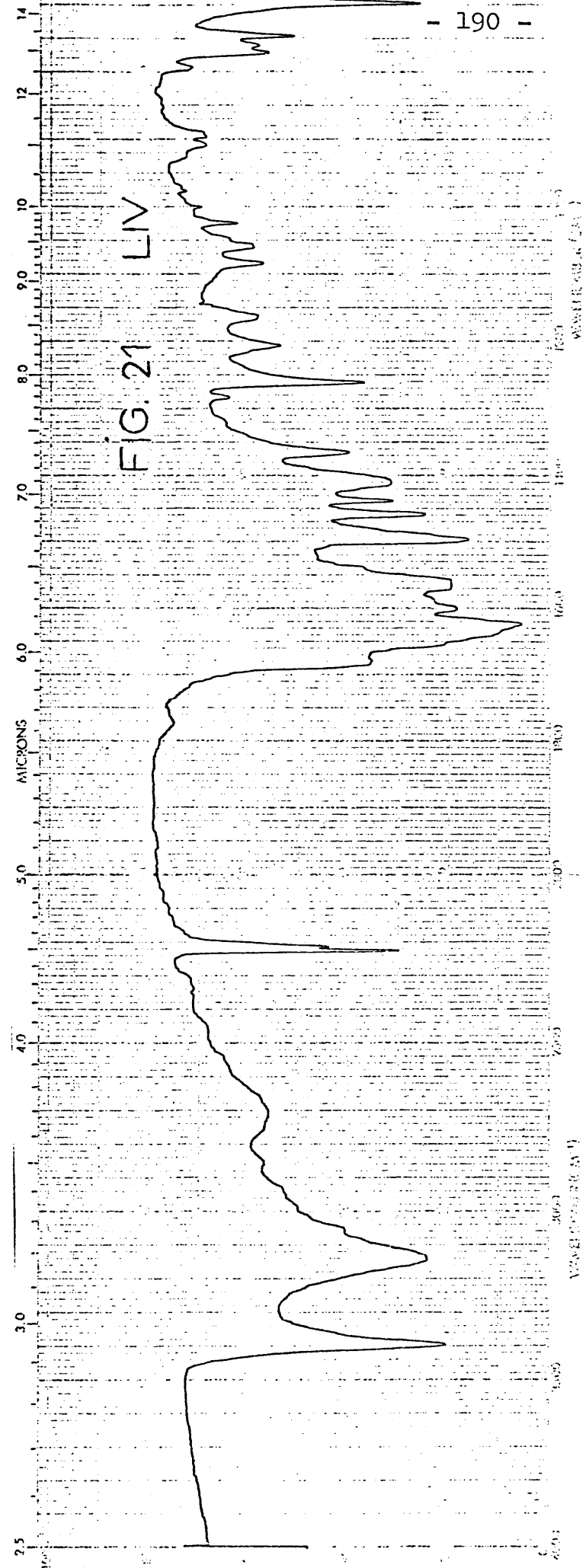


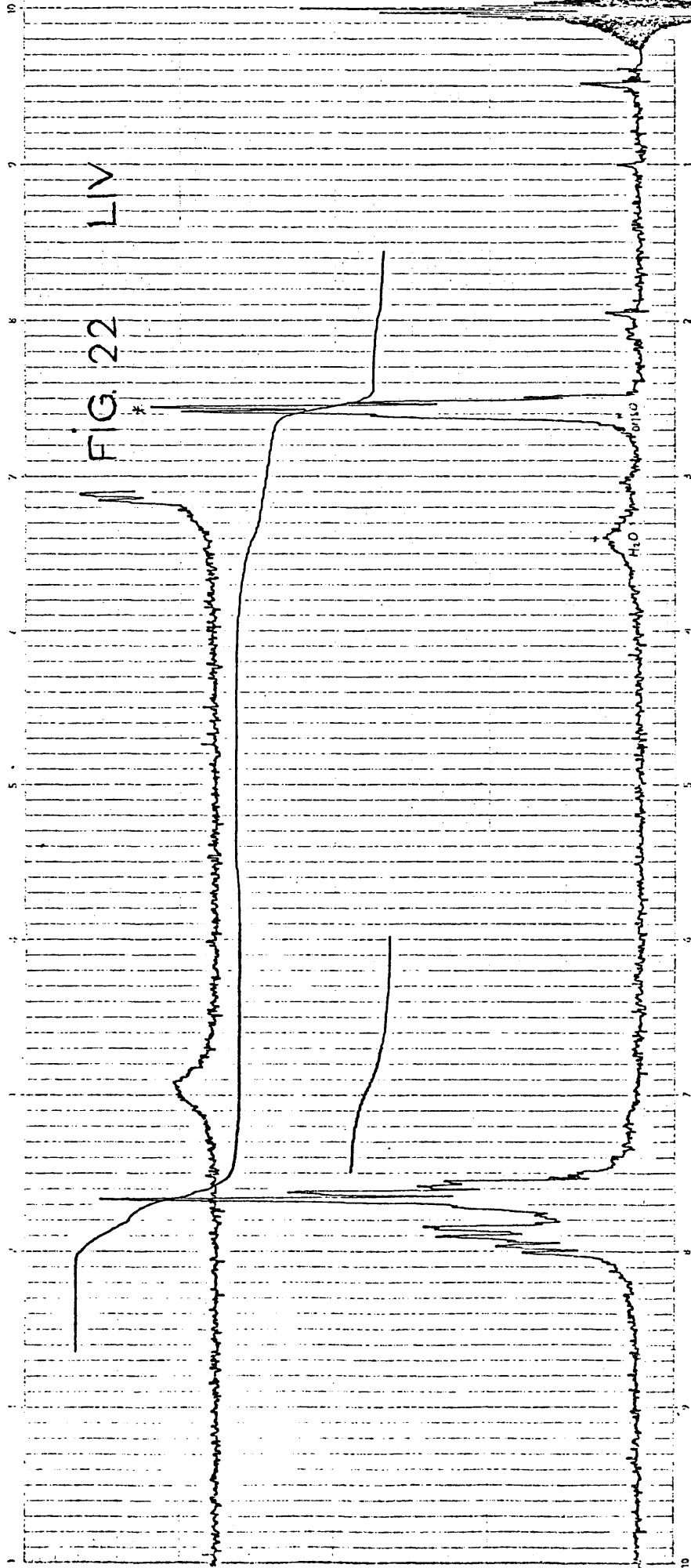
FIG. 18 XLV c

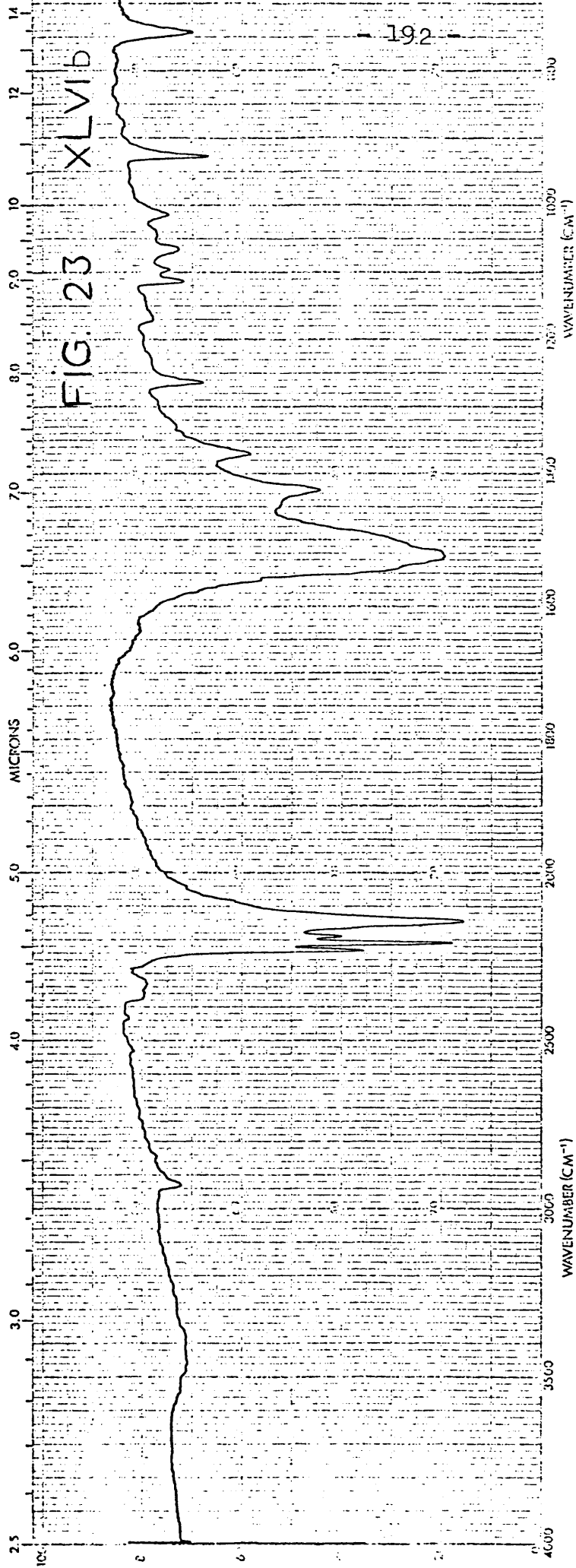


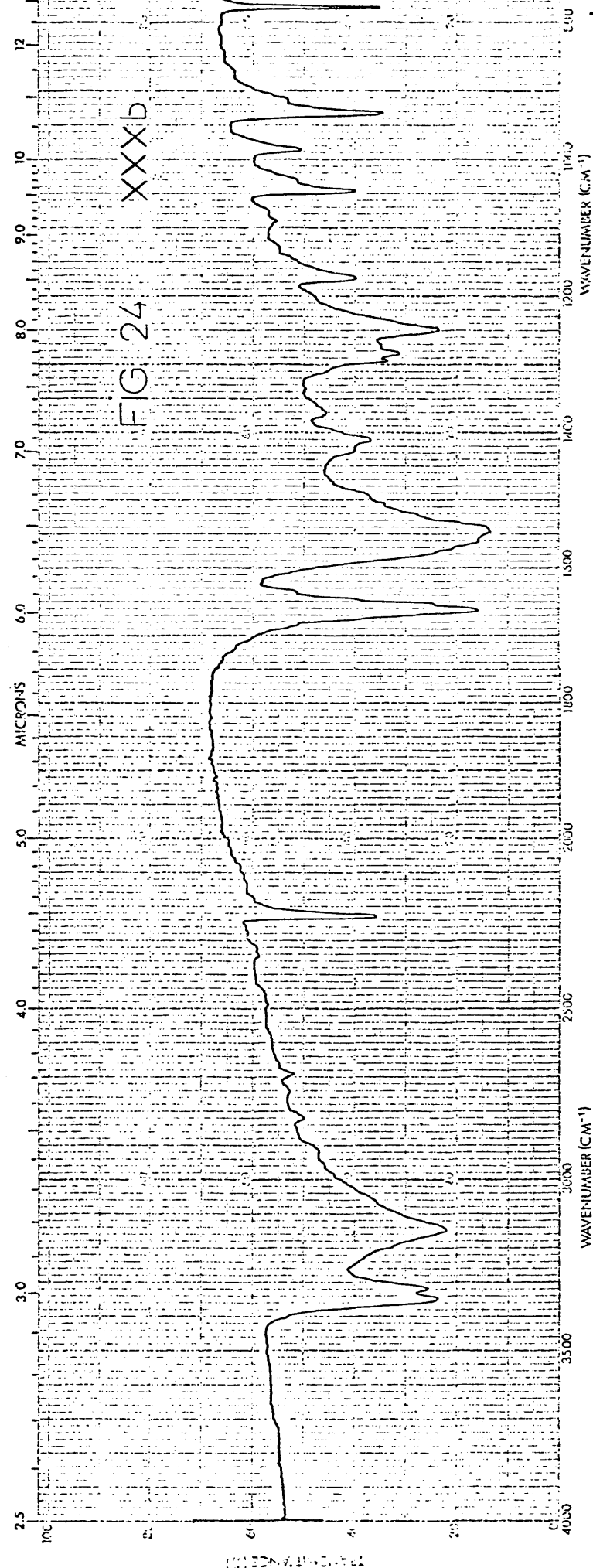


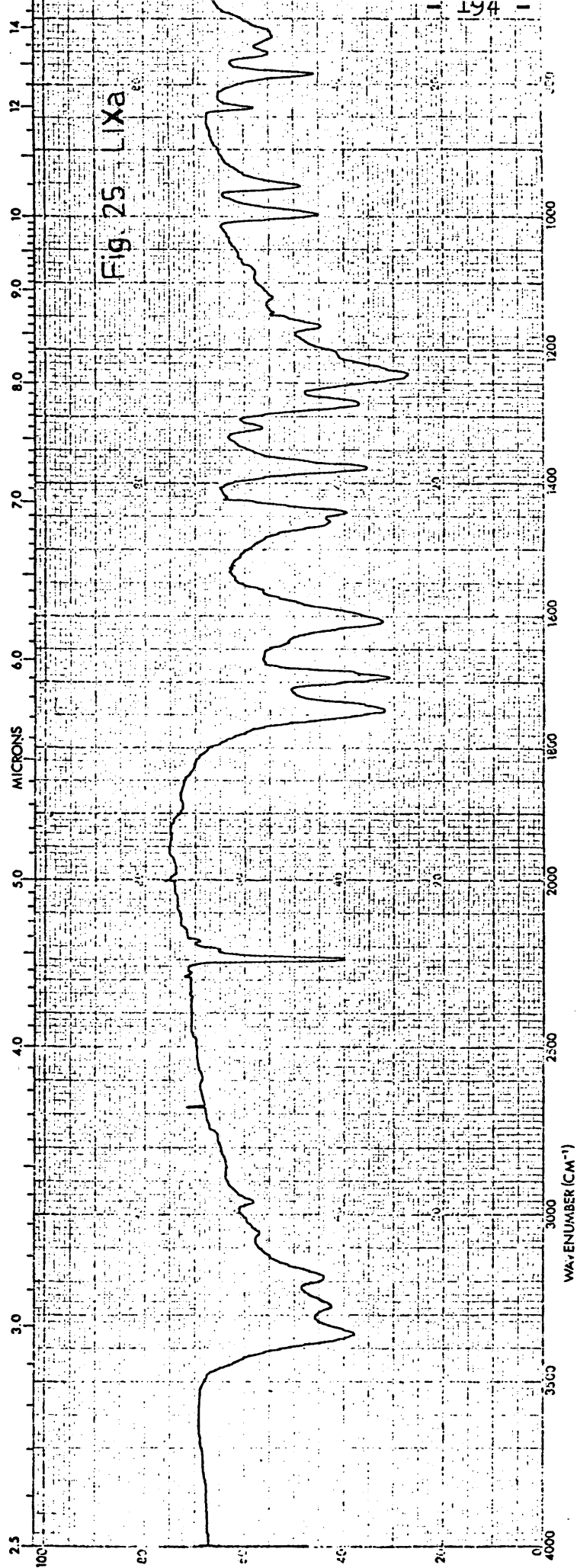


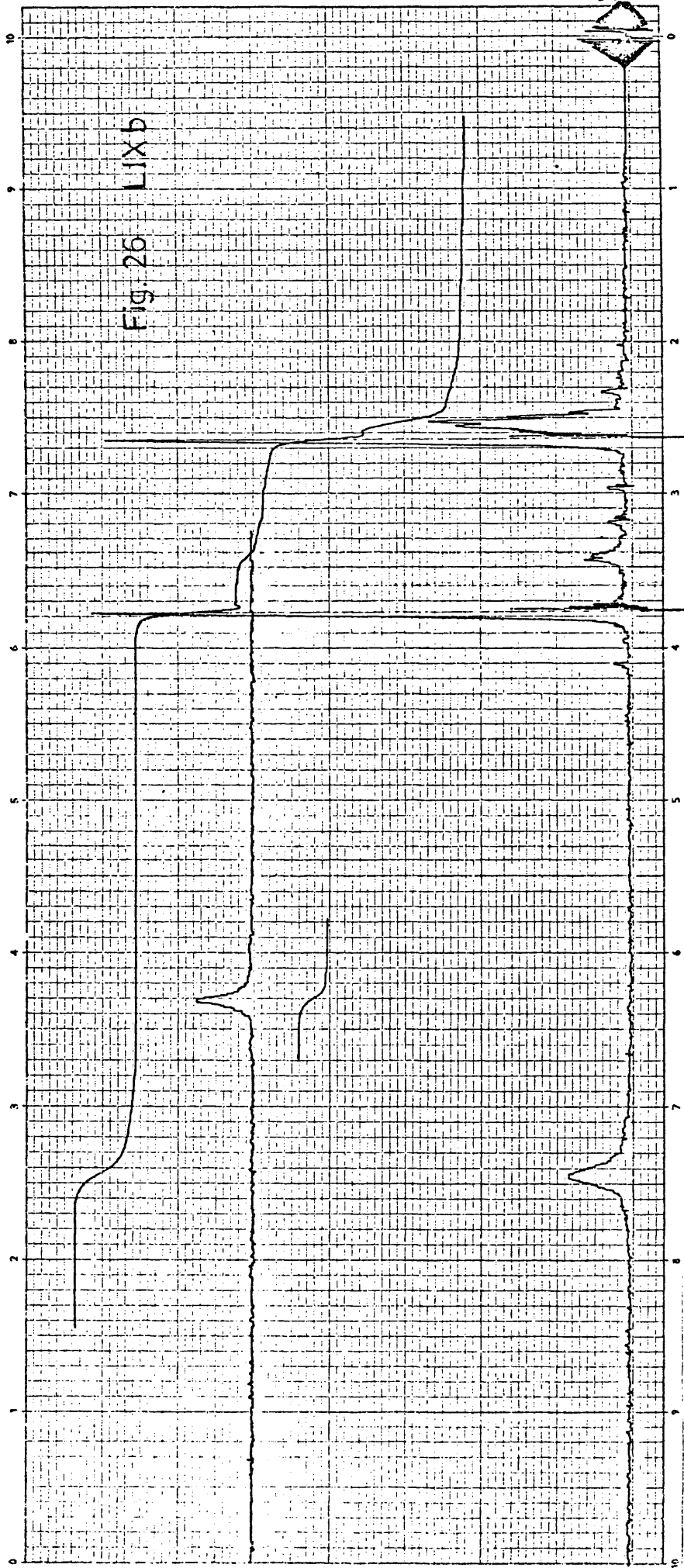


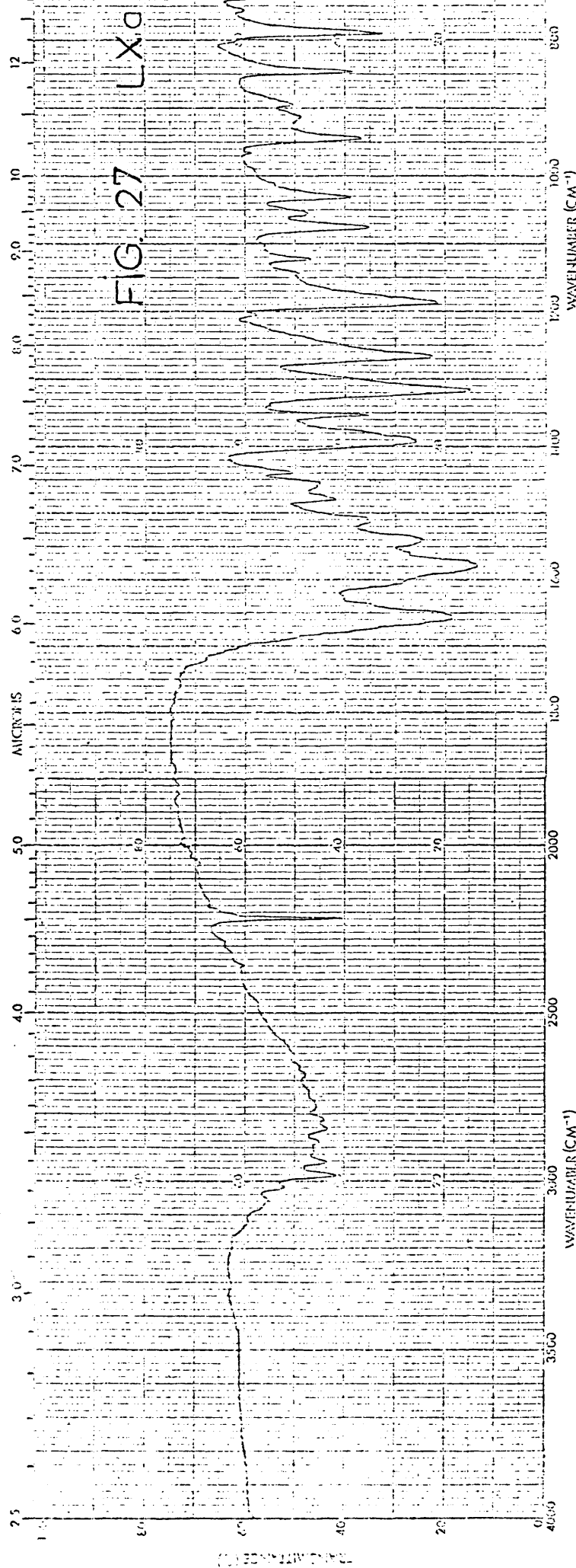


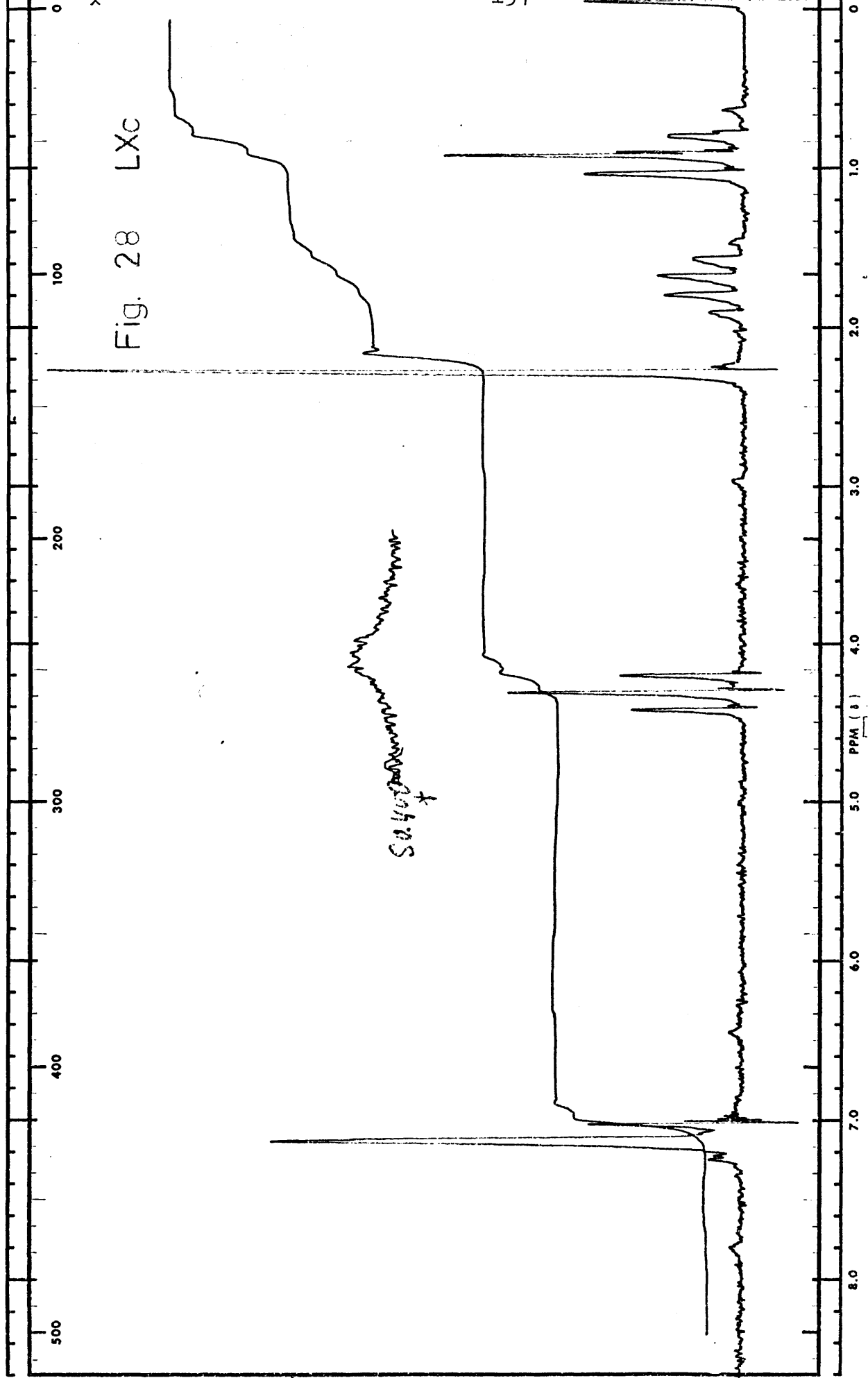


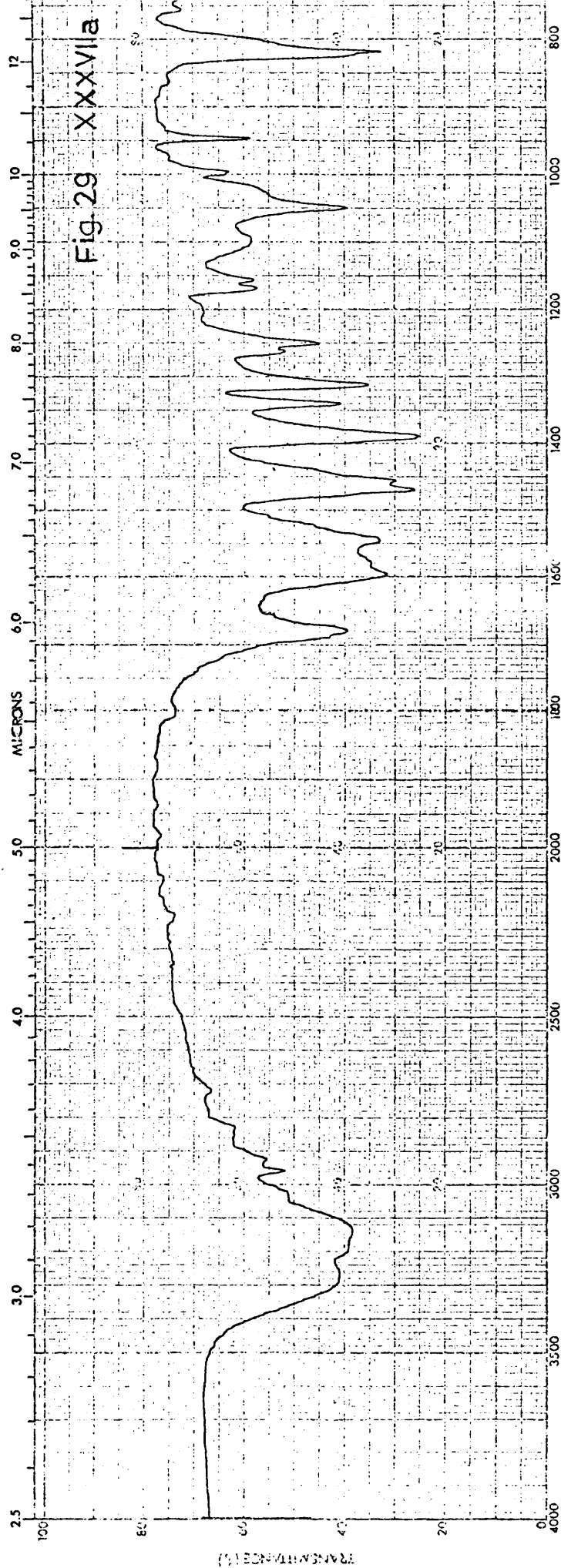


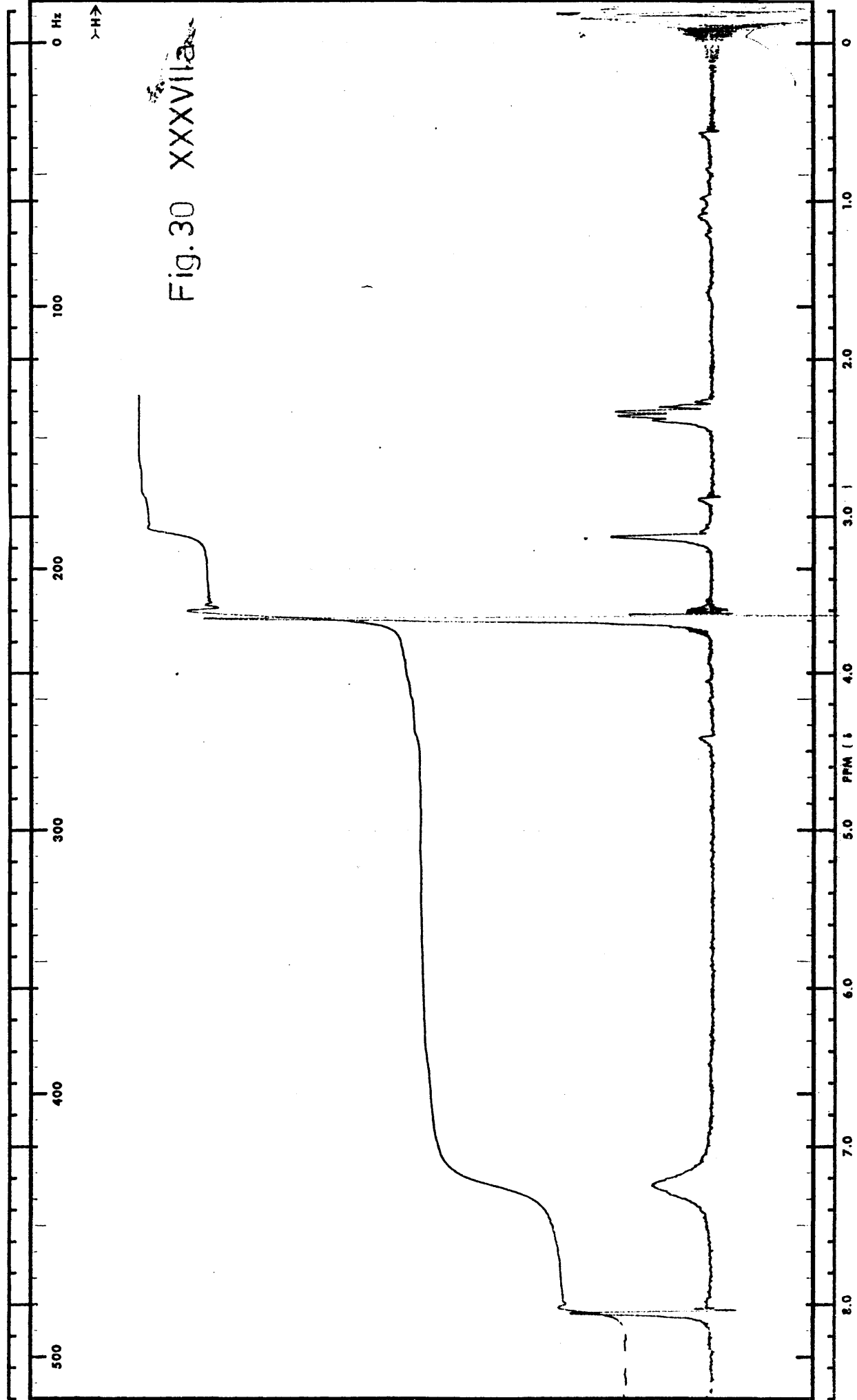


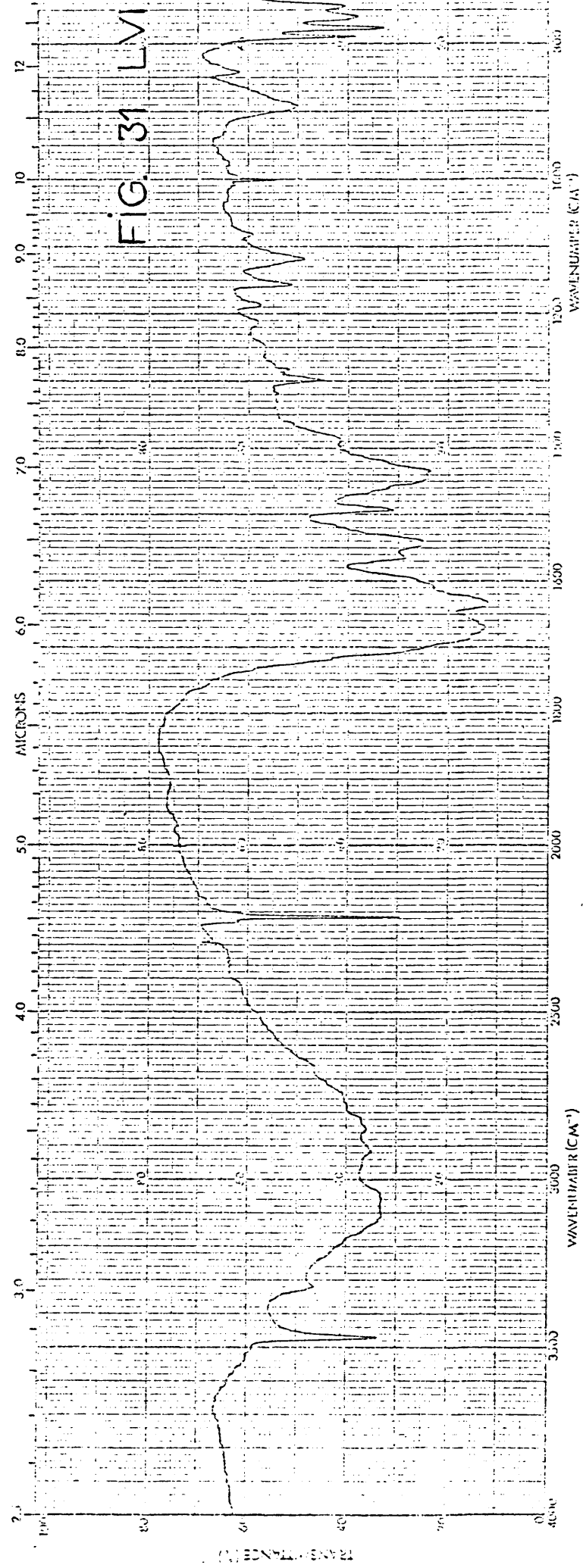












6 . - C O N C L U S I O N E S .

6.- CONCLUSIONES.

La reacción de ciclación de α, ω -dinitrilos en medio alcohol/alcóxido, que ya ha permitido preparar piridinas, se ha aplicado a la síntesis de aminopirimidinas, hidroxipirimidinas y s-triazinas, obteniendo los resultados que se resumen en las siguientes conclusiones:

1ª.- Se ha sintetizado una serie de α -ciano- β -metoxycinamonitrilos, a través de los correspondientes acilmalononitrilos, para utilizarlos como productos de partida. Se describen por primera vez, con rendimientos comprendidos entre el 86 y el 68 %, los siguientes:

1. α -ciano- β -metoxi-o-metilcinamonitrilo (XXXIXd), de p.f. 74-5 °C ,
2. α -ciano- β -metoxi-m-clorocinamonitrilo (XXXIXe), de p.f. 91-2 °C ,
3. α -ciano- β -metoxi-p-metoxycinamonitrilo (XXXIXf), de p.f. 73-4 °C ,
4. α -ciano- β -metoxi-p-metilcinamonitrilo (XXXIXh), de p.f. 102-3 °C ,
5. α -ciano- β -metoxi-p-nitrocinamonitrilo (XXXIXi), de p.f. 123-4 °C .

2ª.- Por tratamiento de cianacetatos de alquilo con cloruros de ácido se ha preparado una serie de acilcianacetatos de alquilo, cuya metilación con diazometano ha conducido a los siguientes compuestos no descritos:

6. α -ciano- β -metoxi-o-metilcinamato de metilo (XLIId), de p.f. 81-2 °C,
7. α -ciano- β -metoxi-m-clorocinamato de metilo (XLIIId), de p.f. 89-90 °C,
8. α -ciano- β -metoxi-p-metoxicinamato de metilo (XLIIIf), - de p.f. 107-8 °C,
9. α -ciano- β -metoxi-p-metoxicinamato de etilo (XLIIIfj), de p.f. 103-4 °C.

Los rendimientos oscilaron entre el 74 y el 51%.

3ª.- Por reacción de α -ciano- β -metoxicinamonitrilos (XXXIX) con cianamida en medio metanol/metóxido se ha sintetizado una nueva serie de pirimidinas que se han caracterizado inequívocamente como 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidinas:

10. 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc), - de p.f. 183 °C,
11. 2-amino-5-ciano-4-(o-metilfenil)-6-metoxipirimidina - (XLIVd), de p.f. 212-3 °C,
12. 2-amino-5-ciano-4-(m-clorofenil)-6-metoxipirimidina - (XLIVe), de p.f. 192 °C,
13. 2-amino-5-ciano-4-(p-metoxifenil)-6-metoxipirimidina (XLIVf), de p.f. 191-2 °C,
14. 2-amino-5-ciano-4-(p-clorofenil)-6-metoxipirimidina - (XLIVg), de p.f. 202-3 °C,
15. 2-amino-5-ciano-4-(p-metilfenil)-6-metoxipirimidina - (XLIVh), de p.f. 189 °C,
16. 2-amino-5-ciano-6-metoxi-4-(p-nitrofenil)pirimidina - (XLIVi), de p.f. 249-50 °C.

Los rendimientos están comprendidos entre el 48 y el 11%. Partiendo de α -ciano- β -etoxiacrilonitrilos (XL) se han podido obtener también pirimidinas con un grupo metilo o no sustituida en la posición 4:

17. 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidina (XLIVa), de p.f. - 207-8 °C,
 18. 2-amino-5-ciano-4-metil-6-metoxipirimidina (XLIVb), - de p.f. 254-5 °C,
- con rendimientos de 22 y 17%, respectivamente.

Se ha encontrado que los mejores rendimientos en pirimidinas se obtienen utilizando cantidades equimoleculares de ambos reactivos y doble cantidad molar de alcóxido sódico.

4ª.- Utilizando los mismos compuestos de partida y realizando la reacción en etanol/etóxido sódico se han obtenido las 2-amino-5-ciano-6-etoxipirimidinas siguientes:

19. 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenilpirimidina (XLVIIc), - de p.f. 150-1 °C,
20. 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-(o-metilfenil)pirimidina (XLVIIId), de p.f. 188-9 °C,
21. 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-(m-clorofenil)pirimidina (XLVIIe), de p.f. 155-6 °C,
22. 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-(p-clorofenil)pirimidina (XLVIIg), de p.f. 174-5 °C,
23. 2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-(p-metilfenil)pirimidina (XLVIIh), de p.f. 157-8 °C.

Los rendimientos alcanzados, del 31 al 16%, son compara-

tivamente inferiores a los de las correspondientes metoxipirimidinas análogas.

Asimismo haciendo reaccionar el α -ciano- β -metoxicinamonitrilo con cianamida en propanol/propóxido sódico se obtuvo la

24. 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-propoxipirimidina (XLVIIIc),
de p.f. 131-2 °C, con el 31% de rendimiento.

5ª.- Por tratamiento de α -ciano- β -alcoxiacrilonitrilos con clorhidrato de O-metilisourea se han sintetizado varias de las pirimidinas isómeras de posición de las anteriores, que hubieran podido formarse en la reacción de obtención de aquellas. Se ha preparado así la 6-amino-5-ciano-2-metoxipirimidina (XLVa), única descrita, y se ha extendido la reacción a la preparación con rendimientos del 98 al 80% de:

25. 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina (XLVc), de
p.f. 217 °C,

26. 6-amino-5-ciano-4-(o-metilfenil)-2-metoxipirimidina -
(XLVd), de p.f. 217-8 °C,

27. 6-amino-5-ciano-4-(m-clorofenil)-2-metoxipirimidina -
(XLVe), de p.f. 227 °C.

6ª.- Se ha realizado un estudio espectroscópico completo de ambos tipos de 2- y 6-aminopirimidinas, encontrando que la estructura asignada es concordante con todos los datos disponibles. Ha resultado especialmente fructífero el estudio de las pirimidinas de ambos tipos - mediante RMN de Carbono-13, encontrando una buena concor-

dancia entre los valores de los desplazamientos químicos observados en los espectros registrados y los calculados haciendo uso de la aditividad de los parámetros de monosustitución.

7ª.- En la reacción de la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc) con sulfato de guanidina se ha obtenido con el 92% de rendimiento la

28. 2,5,7-triamino-4-fenilpirimido 4,5-d pirimidina (LII), de p.f. 353-5 °C,

que se ha caracterizado inequívocamente y cuya estructura implica que el grupo ciano y el metoxilo ocupan las posiciones 5 y 6 en la pirimidina sometida a ciclación.

8ª.- El tratamiento del α -ciano- β -metoxicinamato de metilo (XLIIc) con guanidina ha conducido a la

29. 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-hidroxipirimidina (LIV), de p.f. 340-2 °C,

con el 53% de rendimiento. Su metilación con diazometano proporcionó la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc) con el 80% de rendimiento, aportando una prueba química concluyente de la estructura de esta pirimidina.

Las metoxipirimidinas XLIV se pueden transformar en las correspondientes etoxipirimidinas XLVII por tratamiento con etanol/etóxido sódico, lo que demuestra la estructura asignada a estas últimas.

9ª.- Se ha demostrado que el proceso de formación de pirimidinas a partir de α -cian- β -alcoxiacriloni-

trilos y cianamida transcurre a través de unas sales sódicas intermedias del tipo XLVI. Se ha verificado la formación rápida y cuantitativa de estas sales XLVI a partir - de los reactivos empleados, incluso a temperatura ambiente, y se ha procedido a su aislamiento en algún caso. Su papel de intermedios se ha establecido al obtener las mismas pirimidinas al someter estas sales a las condiciones de reacción habituales.

10ª.- La estructura de estas sales intermedias se ha demostrado mediante la realización de varias - pruebas cruzadas, entre ellas:

El tratamiento de la sal XLVIb con ClH seco - conduce a la 6-amino-5-ciano-2-cloro-4-metilpirimidina - (XXXb), idéntica a la descrita sintetizada a partir de N-cianoacetimidato de etilo y malononitrilo.

Por reacción de N-cianoimidatos de alquilo con malononitrilo en medio metanol/metóxido sódico se han preparado la 2-amino-5-ciano-6-metoxipirimidina (XLIVa), la 2-amino-5-ciano-4-metil-6-metoxipirimidina (XLIVb) y la 2-amino-5-ciano-4-fenil-6-metoxipirimidina (XLIVc), con - rendimientos algo inferiores a los obtenidos con cianamida. Estas reacciones deben necesariamente transcurrir a través de las mismas sales sódicas intermedias - XLVI con la estructura asignada.

11ª.- La formación de pirimidinas tiene lugar con total regioespecificidad, siendo atacados por el alcóhido del medio únicamente los grupos ciano unidos al carbono en el intermedio. En medio ácido esta regioespecificidad

cidad cambia de signo, atacándose exclusivamente el grupo ciano unido al nitrógeno en el intermedio.

12ª.- En la reacción de α -ciano- β -metoxycinamatos de alquilo (XLII) con cianamida en metanol/metóxido sódico a reflujo se forman las sales sódicas intermedias LVIII, alguna de las cuales se ha aislado, que no experimentan ciclación apreciable en los tiempos habituales. La acidulación de la mezcla de reacción produce con rapidez y a temperatura ambiente la hidrólisis del grupo ciano - unido al nitrógeno, formándose α -ciano- β -ureidoacrilatos de metilo (LIX), que también se han obtenido a partir de N-cianoimidatos y cianacetato de metilo:

30. α -ciano- β -ureidoacrilato de metilo (LIXa), de p.f. - 217-9 °C,
31. α -ciano- β -ureidocrotonato de metilo (LIXb), de p.f. - 193-5 °C,
32. α -ciano- β -ureidocinamato de metilo (LIXc), de p.f. - 168-9 °C,
33. α -ciano- β -ureido-p-metoxycinamato de metilo (LIXf), - de p.f. 179-81 °C.

Los rendimientos alcanzados por ambos procedimientos están comprendidos entre el 81 y el 41%.

La estructura de LIXb y LIXc se comprobó realizando su previsible ciclación a los 5-ciano-6-metiluracilo (XXVb) y 5-ciano-6-feniluracilo (XXVc) descritos recientemente.

13ª.- Utilizando en la reacción de α -ciano- β -metoxycinamatos de alquilo con cianamida condiciones más

enérgicas, alcoholes de punto de ebullición más elevado y tiempos de reflujo más largos, y siguiendo el progreso de la reacción por un método adecuado, se han podido sintetizar las hidroxipirimidinas siguientes:

34. 5-ciano-6-hidroxi-4-(p-metoxifenil)-2-propoxipirimidina (LXa), de p.f. 229-30 °C,
35. 5-ciano-2-etoxi-6-hidroxi-4-(p-metoxifenil)pirimidina (LXb), de p.f. 231-2 °C,
36. 5-ciano-6-hidroxi-4-(o-metilfenil)-2-propoxipirimidina (LXc), de p.f. 179-80 °C,

con rendimientos del 88 al 54%. Se ha comprobado que la reacción es más lenta en etanol. En el intermedio se cicla exclusivamente un grupo ciano con el grupo alcóxicarbonilo, y no se forma ninguna de las dos alcóxicarbonilaminopirimidinas que resultarían de la ciclación de los dos grupos ciano.

14ª.- Los ensayos de diazotación de la 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-metoxipirimidina (XLVc) realizados no condujeron a la 5-ciano-4-fenil-6-hidroxi-2-metoxipirimidina. Sin embargo, en el tratamiento con nitrito sódico en ácido sulfúrico monohidratado se produjo la hidrólisis ácida del grupo metoxilo, obteniendo cuantitativamente la

37. 6-amino-5-ciano-4-fenil-2-hidroxipirimidina (LXIV), - de p.f. 345-7 °C,

que resulta ser el isómero de posición de la pirimidina -LIV sintetizada para llevar a cabo la síntesis confirmatoria.

15ª.- Por tratamiento de N-cianoimidatos de alquilo con cianamida en metanol/metóxido sódico se han - obtenido dos s-triazinas no descritas:

38. 2-amino-4-metoxi-s-triazina (XXXVIIa), de p.f. 186-7°C,

39. 2-amino-4-fenil-6-metoxi-s-triazina (XXXVIIc), de p.f.

154-5 °C,

además de la 2-amino-4-metil-6-metoxi-s-triazina (XXXVIIb), ya preparada en medio ácido, cuya estructura se confirmó mediante su síntesis por una vía alternativa, a partir de N-cianoacetimidato de etilo y O-metilisourea.

Los escasos rendimientos obtenidos, menores - del 10%, se han atribuido a la conocida labilidad de las s-triazinas en medio básico, donde experimentan con facilidad la adición nucleófila conduciendo a productos de - apertura de ciclo.

7 . - B I B L I O G R A F I A .

7.- BIBLIOGRAFIA.

1. A. S. Alvarez-Insúa, M. Lora-Tamayo y J. L. Soto, - J. Het. Chem., 7, 1305, (1970).
2. M. A. Cabrerizo y J. L. Soto, An. Quim., 70, 951, - (1974).
3. M. A. Cabrerizo y J. L. Soto, An. Quim., 72, 926, - (1976).
4. M. A. Cabrerizo, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1972.
5. L. Fuentes, A. Lorente y J. L. Soto, An. Quim., 73, 1359, (1977).
6. M. R. Weir, K. E. Helmer y J. B. Hyne, Can. J. Chem., 41, 1042, (1963).
7. D. J. Brown, The Pyrimidines (Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 16, Ed. A. Weissberger). Interscience, New York, 1962. Supplement I, 1970.
8. J. Baddiley, B. Lithgoe y A. R. Todd, J. Chem. Soc., 1943, 386.
9. J. Biggs y P. Sykes, J. Chem. Soc., 1961, 2595.
10. G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd y A. Topham, - J. Chem. Soc., 1943, 388.
11. W. Huber, J. Am. Chem. Soc., 65, 2222, (1943).
12. H. Suter y E. Habicht, U.S. Pat. 2.698.326 (28 Dic. 1954); Chem. Abstr., 50, 1093e, (1956).

13. E. C. Taylor, R. J. Knopf, J. A. Cogliano, J. W. Barton y W. Pfeleiderer, J. Am. Chem. Soc., 82, 5711, - (1960).
14. S. K. Chatterjee y N. Anand, J. Sci. Ind. Res., 17B, 63, (1958); Chem. Abstr., 52, 20188, (1958).
15. S. G. Cottis y H. Tieckelmann, J. Org. Chem., 26, 79, (1961).
16. W. Huber y H. A. Hölscher, Chem. Ber., 71, 87, (1938).
17. H. Graboyes, G. E. Haffe, I. J. Pachter, J. P. Rosenbloom, A. J. Villani, J. W. Wilson y J. Weinstock, - J. Med. Chem., 11, 568, (1968).
18. A. Dornow y E. Schleese, Chem. Ber., 91, 1830, (1958).
19. R. Granados y C. V. Sala, An. Real Soc. Esp. Fis. - Quim., 42, 349, (1946).
20. W. Schulze, H. Willitzer y H. Fritzsche, Chem. Ber., 99, 3492, (1966).
21. W. J. Middleton y V. A. Engelhardt, J. Am. Chem. Soc., 80, 2829, (1958).
22. H. F. Hower y C. L. Dickinson, J. Am. Chem. Soc., 81, 4011, (1959).
23. K. Hartke y L. Peschkar, Pharm. Zentralb., 107 (5), 348, (1968).
24. C. W. Whitehead y J. J. Traverso, J. Am. Chem. Soc., 77, 5867, (1955).
25. C. W. Whitehead y J. J. Traverso, J. Am. Chem. Soc., 78, 5294, (1956).

26. H. Prystas y F. Sorm, Collection Czech. Chem Comm., 31 (10), 3990, (1966).
27. T. Seiyaku Co., Ltd., Brit.Pat. 1.087.505 (18 Oct. - 1967); Chem. Abstr., 68, 114628v, (1968).
28. E. Grigat y R. Putter, Angew. Chem., 77, 913, (1965).
29. E. C. Taylor y A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles (Advances in Organic Chemistry, vol. 7, Ed. E. C. Taylor). Interscience, New York, 1970.
30. E. C. Taylor, R. J. Knoff, R. F. Meyer, Ann Holmes y M. L. Hoefle, J. Chem. Soc., 82, 5711, (1960).
31. H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins y C. C. - Cheng, J. Org. Chem., 27, 3614, (1962).
32. S. Nishigaki, K. Senga, K. Aida, T. Takabatake y F. Yoneda, Chem. Pharm. Bull., 18 (5), 1003, (1970).
33. F. Eiden, Archiv der Pharmazie, 295, 516, (1962).
34. R. S. Shadbolt y T. L. V. Ulbricht, J. Chem. Soc.(C), 1967, 1172.
35. H. Meindl y H. Ackermann, Helv. Chim. Acta, 55, 1039, (1972).
36. E. L. Little, Jr., W. J. Middleton, D.D. Coffman, V. A. Engelhardt y G. N. Sausen, J. Am. Chem. Soc., 80, 2832, (1958).
37. S. G. Cottis y H. Tieckelmann, J. Org. Chem., 26, 79, (1961).

38. K. Ponsold y W. Ihn, Tetrahedron Lett., 1970 (13), - 1125.
39. E. I. du Pont de Nemours & Co, Pat. 24 Dic. 1964; - Chem. Abstr., 63, 11499h, (1965).
40. M. E. Hermes y F. D. Marsh, J. Org. Chem., 37 (19), 2969, (1972).
41. N. A. Gol'dberg y V. G. Golov, Khim. Nauka i Prom., 4, 138, (1959); Chem. Abstr., 53, 16953g, (1959).
42. V. G. Golov, V. G. Vodop'yanov y Yu. I. Mushkin, - Zh. Org. Khim., 7 (10), 2104, (1971); Chem. Abstr., 76, 14477s, (1972).
43. V. G. Golov, V. G. Vodop'yanov y Yu. I. Mushkin, Zh. Vses. Khim. Obshchest., 16 (5), 593, (1971); Chem. Abstr., 76, 59563h, (1972).
44. K. R. Huffman y F. C. Schaefer, J. Org. Chem., 28, - 1816, (1963).
45. W. Lwowski, Synthesis, 1971, 263.
46. E. Allenstein y R. Fuchs, Chem. Ber., 100, 2604, - (1967).
47. E. Allenstein y R. Fuchs, Chem. Ber., 101, 1232, - (1968).
48. E. Allenstein y R. Fuchs, Chem. Ber., 101, 1244, - (1968).
49. H. Kristinsson, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 350.
50. G. Shaw, J. Chem. Soc., 1955, 1834.

51. R. Schenck y H. Finken, Liebigs Ann. Chem., 462, 158, (1928). -
52. A. Dornow y H. Grabhöfer, Chem. Ber., 91, 1824, (1958). -
53. J. P. Fleury y B. Libis, Comp. Rend., 256, 2419, (1963). -
54. J. Fleury y B. Libis, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 413.
55. B. Libis y J. P. Fleury, Bull. Soc. Chim. France, -
1965 (11), 3323.
56. R. Mertz y J. P. Fleury, Comp. Rend. Ser. C. 262 (7), 571, (1966).
57. G. N. Sausen, V. A. Engelhardt y W. J. Middleton, -
J. Am. Chem. Soc., 80, 2815, (1958).
58. J. Pascual Vila y R. Granados, An. Fis. Quim., 40, -
946, (1944).
59. C. C. Cheng y R. K. Robins, J. Org. Chem., 21, 1240, (1956).
60. L. Nicholl, P. J. Tarsio y H. Blohm, U.S. Pat. -
2.824.121 (18 Feb. 1958); Chem. Abstr., 52, 11909i, (1958).
61. A. Dornow y K. J. Fust, Chem. Ber., 87, 985, (1954).
62. I. Hori y H. Midorikawa, Sci. Papers Inst. Phys. -
Chem. Res., 56, 216, (1962).

63. F. N. Stepanov y N. S. Vul'fson, Org. Poluprod. i Krasiteli, 1, 222, (1959); Chem. Abstr., 55, 18747g, (1961).
64. T. Hayashi, J. Org. Chem., 31 (10), 3253, (1966).
65. S. Patai y Z. Rappoport, J. Chem. Soc., 1962, 377.
66. E. S. Hand y W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 84, - 3505, (1962).
67. T. Nishiwaki, Tetrahedron, 22, 3117, (1966).
68. T. Nishiwaki, Tetrahedron, 23, 1153, (1967).
69. K. Undheim y G. Huistendahl, Acta Chem. Scand., 25, 3227, (1971).
70. J. Clark, Z. Munawar y A. W. Timms, J. Chem. Soc. - Perkin II, 1972, 233.
71. Q. N. Porter y J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, pags. 468-78. Wiley-Interscience, New York, 1971.
72. F. Kurzer y A. Lawson, Organic Synthesis, vol. 34, - pag. 67. John Wiley, New York, 1954.
73. J. W. Janus, J. Chem. Soc., 1955, 3552.
74. E. Breitmaier, G. Jung y W. Voelter, Angew. Chem. - Internat. Edit., 10, 673, (1971)
75. J. Riand, M. T. Chenon y N. Lumbroso-Bader, Org. - Magn. Reson., 9 (10), 572, (1977).
76. E. R. Malinowski, J. Phys. Chem., 76, 1593, (1972).

77. J. Riand, M. T. Chenon y N. Lumbroso-Bader, Tetrahedron Lett., 1974, 3123.
78. F. J. Weigert, J. Husar y J. D. Roberts, J. Org. Chem., 38, 1313, (1973).
79. J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy. a) Pag. 250; b) pag. 197; c) pag. 90. Academic Press, New York, 1972.
80. O. J. Turner y G. W. H. Cheeseman, Org. Magn. Reson., 8, 357, (1976).
81. A. R. Torpley y J. H. Goldstein, J. Am. Chem. Soc., 93, 3573, (1971).
82. T. Sheradsky y P. L. Southwick, J. Org. Chem., 30, - 194, (1965).
83. E. C. Taylor y W. A. Ehrhart, J. Am. Chem. Soc., 82, 3138, (1960).
84. J. M. Rice, G. O. Dudek y M. Barber, J. Am. Chem. Soc., 87, 4569, (1965).
85. J. Quintela, Tesis Doctoral, Santiago de Compostela, 1976.
86. J. A. Joule y G. F. Smith, Heterocyclic Chemistry, - pag. 125. Van Nostrand Reinhold, London, 1978.